

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Николаев Владимир Юрьевич

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
ПРИ ОБЩЕМ ПЕРЕГРЕВАНИИ У КРЫС**

03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Шахматов Игорь Ильич

Барнаул – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | |
|-----------------|---|----|
| | ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| Глава 1. | ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ | 15 |
| 1.1. | Современные представления о действии высокой температуры на организм человека и животных..... | 16 |
| 1.2. | Состояние системы гемостаза при общем перегревании | 23 |
| 1.3. | Влияние общего перегревания на состояние организма человека и животных в постгипертермическом периоде..... | 28 |
| 1.4. | Срочные и долговременные приспособительные реакции организма человека и животных к тепловому воздействию..... | 30 |
| 1.5 | Применение общей гипертермии в экспериментальной и клинической практике. Методы ее воспроизведения | 32 |
| Глава 2. | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 38 |
| 2.1. | Материал и объект исследования..... | 38 |
| 2.2. | Физиологические методы исследования..... | 39 |
| | 2.2.1. Методики моделирования различных стадий общего перегревания при однократном воздействии общей гипертермии различной интенсивности..... | 39 |
| | 2.2.2. Методики моделирования однократного воздействия общей гипертермии различной интенсивности, отсроченного во времени | 42 |
| | 2.2.3. Методики моделирования многократного воздействия общей гипертермии | 42 |
| | 2.2.4. Методика моделирования многократного воздействия общей гипертермии, отсроченного во времени..... | 43 |
| 2.3. | Методы исследования системы гемостаза..... | 43 |
| | 2.3.1. Исследование тромбоцитарного звена гемостаза..... | 45 |

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 2.3.2. | Коагуляционные тесты, позволяющие оценить состояние внутреннего пути коагуляционного гемостаза..... | 45 |
| 2.3.3. | Коагуляционный тест, позволяющий оценить состояние внешнего пути активации коагуляционного гемостаза | 46 |
| 2.3.4. | Коагуляционные тесты, позволяющие оценить конечный этап образования фибринового сгустка..... | 46 |
| 2.3.5. | Тесты, оценивающие состояние антикоагулянтного звена системы гемостаза..... | 47 |
| 2.3.6. | Тесты, позволяющие оценить состояние фибринолитической системы..... | 47 |
| 2.3.7. | Интегральные методы оценки состояния системы гемостаза..... | 48 |
| 2.4. | Статистическая обработка экспериментальных данных..... | 48 |
| 2.5. | Показатели системы гемостаза у интактных крыс..... | 49 |
| Глава 3. | РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 51 |
| 3.1. | Состояние системы гемостаза крыс при различном по продолжительности однократном общем перегревании..... | 51 |
| 3.1.1. | Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 39,5 °С (стадия «безразличия»)..... | 52 |
| 3.1.2. | Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)..... | 56 |
| 3.1.3. | Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 42,5 °С (стадия «начала теплового удара»)..... | 60 |
| 3.1.4. | Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)..... | 64 |
| 3.1.5. | Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 43,6 °С («терминальная стадия теплового удара»)..... | 67 |
| 3.1.6. | Показатели системы гемостаза при действии однократных гипертермических нагрузок разной продолжительности..... | 71 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.2 | Состояние системы гемостаза крыс по окончании однократного общего гипертермического воздействия..... | 76 |
| 3.2.1. | Состояние системы гемостаза крыс на различных сроках восстановительного периода после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») | 77 |
| 3.2.2. | Состояние системы гемостаза крыс на различных сроках восстановительного периода после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)..... | 97 |
| 3.3. | Состояние системы гемостаза крыс при многократном ежедневном общем перегревании..... | 117 |
| 3.3.1. | Состояние системы гемостаза крыс на различных этапах 30-дневного воздействия многократной общей гипертермии в термостате при 45 °С в течение 19 минут | 118 |
| 3.3.2. | Состояние системы гемостаза крыс через сутки после окончания 30-дневного цикла ежедневного перегревания в термостате при 45 °С в течение 19 минут..... | 138 |
| | ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 152 |
| | ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 170 |
| | ВЫВОДЫ | 174 |
| | СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 175 |
| | СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 176 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гипертермия – это состояние, вызванное искусственным согреванием всего тела или его части до уровня, превышающего рубеж 37 °С, то есть границы обычного теплового режима [106].

Экзогенная гипертермия возникает при длительном повышении температуры окружающей среды, при котором механизмы теплоотдачи, несмотря на их максимальное напряжение, оказываются недостаточными для сохранения нормальной температуры тела [27, 68, 71, 112].

Смещение теплового режима в сторону повышения общей температуры тела влечет за собой изменения в функционировании всех систем организма [102].

С действием общего перегревания организм чаще всего сталкивается при изменении климатогеографических условий или находясь в специфических условиях труда [99, 104, 105].

В то же время существует медицинский вариант гипертермии – «управляемая гипертермия», в ходе которой допускается повышение температуры тела сверх 41 °С [23, 39, 102, 127, 147, 169, 174, 198].

Анализируя действие тепла на организм, необходимо учитывать два возможных пути развития последующих изменений. Прежде всего, приходится считаться с непосредственным влиянием теплового фактора на клетки, органы и ткани. В то же время перегревание гомойотермного организма обуславливает включение различных механизмов адаптации с последующим влиянием тех изменений, которые происходят вследствие борьбы организма за постоянство температуры тела [58, 85, 104, 179].

А.С. Павлов (2007) утверждает, что внешний перегрев в основном истощает человека, снижает его работоспособность; с другой стороны, рабочая гипертермия – наоборот, в определенных пределах может активизировать функциональную деятельность всех систем организма на эффективное выполнение работы [82, 83].

Так как гипертермия оказывает двоякое влияние на организм, то это обосновывает значимость изучения особенностей нарушений функциональных систем при перегревании и изыскания эффективных средств повышения устойчивости организма в этих условиях [37, 107].

По литературным данным, известна следующая классификация стадий общей гипертермии, в зависимости от уровня ректальной температуры.

Стадию перегревания при повышении ректальной температуры в среднем на 2,7 °С определяют как стадия «безразличия», на 5,0 °С – стадия «двигательного возбуждения» [87]. При росте температуры на 5,8 °С стадия называется «периодом дыхательного истощения», «общего коматозного состояния» [87] или «начальной стадией теплового удара» [26, 58]. В стадию «разгара теплового удара» ректальная температура повышается в среднем на 6,4 °С и составляет 43,2 °С [14, 108]. При повышении ректальной температуры до 43,6 °С (прирост в среднем на 6,7 °С), наступает «терминальная стадия теплового удара» [14].

В работах ряда авторов показано, что состояние при общем перегревании тела представляет собой один из вариантов стресса, так как гипертермия – явление, в отличие от *лихорадочных* состояний, пассивное, развивающееся на фоне максимального напряжения физиологических механизмов теплоотдачи в результате их относительной недостаточности в данных условиях [27, 128, 130].

В литературе имеются данные о том, что в развитии осложнений со стороны системной гемодинамики при экстремальных стрессорных воздействиях значительную роль играют нарушения в системе гемостаза [9, 48, 49, 65, 116, 117].

В настоящее время установлено, что воздействие высокой температуры играет важную роль в усилении адгезии и агрегации тромбоцитов [94, 168], а также в формировании гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза [134].

Показано, что при увеличении температуры тела и крови скорость фермент-обусловленных реакций в каскаде системы гемостаза возрастает, что выражается в развитии феномена гиперкоагуляции. Исходя из этого, необходимо учитывать, что степень выраженности температурно-обусловленного гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза с последующим развитием коагулопатии потребления

факторов свертывания может увеличить риск вероятности развития ДВС-синдрома [23, 196].

В литературе описана и возможность угнетения активности фибринолиза при воздействии различных повреждающих факторов на печень, в том числе и воздействие гипертермии на организм [4, 185].

Важное значение имеет изучение гемостазиологического профиля и в постгипертермическом периоде. В пользу этого свидетельствует факт отставленной во времени смерти пострадавших от общего перегревания: большинство из них погибают через несколько часов после прекращения действия чрезмерного тепла, когда температура тела приближается к нормальному диапазону [26, 194]. Безусловно, прогнозирование возможных нарушений со стороны системы гемостаза, развивающихся после прекращения перегревания, позволит снизить последствия повреждающего действия гипертермии на организм.

В литературных источниках сообщается о возможности повышения устойчивости организма к внешней высокой температуре с помощью предварительной тренировки в условиях тепловых камер [59]. Определение оптимального тренировочного температурного режима для создания адаптационных резервов также является одной из актуальных задач, стоящих перед исследователями.

Степень разработанности темы исследования

Изучению действия общего перегревания на организм человека посвящены исследования Д.Н. Киншта, А.В. Сувернева, И.П. Верещагина [23, 54, 101, 102]. В работах содержатся данные о функционировании сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем при общей управляемой гипертермии у наркотизированных пациентов в условиях специальных стационаров. При этом оценке состояния системы гемостаза в данных работах уделяется недостаточно внимания.

Исследование влияния различных режимов общего перегревания на систему гемостаза человека осуществлялось в цикле работ З.И. Даниловой [33]. Однако

полученные данные имеют ограниченную ценность ввиду того, что исследования проводились в условиях *in vitro*.

Изучению действия общего перегревания на различные системы организма экспериментальных животных посвящены исследования Ф.Ф. Султанова, А.В. Ефремова, И.В. Симаковой [39, 40, 98, 104, 105]. Однако в данных научных трудах результаты исследований не отражают картину изменения изучаемого явления в динамике (постадийно), а лишь фиксируют характер изменений на отделенных гипертермических уровнях.

Исследованию системы гемостаза у экспериментальных животных при различной степени общего перегревания посвящены работы А.Ш. Бышевского, Н.Б. Козлова, В.Е. Волкова, Н. Vert [17, 26, 57, 58, 59, 127]. При этом состояние системы гемостаза оценивалось лишь по отдельным ее звеньям (либо сосудисто-тромбоцитарный, либо выборочные показатели коагуляционного гемостаза), что не даёт целостного представления о состоянии изучаемой системы.

Состояние системы гемостаза у людей в постгипертермическом периоде описано в трудах С.Е. Павлова, W. Y. Riadh [82, 83, 171, 172, 173]. При этом данные исследования проходили с использованием неполного спектра гемостазиологических методик и в ограниченном температурном диапазоне.

Изучению адаптации к тепловой нагрузке посвящены работы В. Тена, В.Г. Чвырева, Д.Е. Пекарского [84, 108, 112]. Эти научные труды содержат информацию о влиянии различных режимов многократного воздействия гипертермии на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, а также водно-солевой обмен. При этом анализ адаптационных изменений в системе гемостаза в данных работах отсутствовал. Развитию адаптационных изменений в системе гемостаза к действию различных стрессоров посвящены работы И.И. Шахматова [117, 118, 120]. Однако в перечне стрессоров, использованных в исследованиях, общее гипертермическое воздействие не значится.

Таким образом, в доступной литературе отсутствуют сообщения о характере изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, коагуляционной и фибринолитической активности крови при последовательном нарастании

гипертермической нагрузки (т.е. на различных стадиях общего перегревания). Требуется дальнейшего уточнения динамика изменения гемостазиологического статуса в постгипертермическом периоде. Недостаточно изучена и возможность адаптации к тепловому фактору со стороны системы гемостаза – это придает данной работе не только теоретический, но и практический интерес.

Раскрытие характера реагирования системы гемостаза в ответ на однократное гипертермическое воздействие на различных стадиях общего перегревания, оценка состояния системы гемостаза в постгипертермическом периоде, а также возможность формирования адаптивных изменений со стороны системы гемостаза при действии внешнего тепла на организм делают данный вопрос актуальным и определяют цель настоящей работы.

Цель исследования

Оценить влияние общего перегревания в воздушной среде на систему гемостаза крыс при однократном и многократном гипертермическом воздействии.

Задачи исследования

1. Оценить состояние системы гемостаза крыс при возрастании ректальной температуры от 39,5 °С до 43,6 °С после общего однократного перегревания в воздушной среде.

2. Исследовать влияние гипертермического воздействия на систему гемостаза в постгипертермическом периоде у крыс после достижения стадий «двигательного возбуждения» и «разгара теплового удара».

3. Оценить состояние системы гемостаза крыс после многократного общего перегревания в воздушной среде при температуре 45 °С.

4. Выявить признаки долговременной адаптации со стороны системы гемостаза крыс к многократному общему перегреванию.

Научная новизна

Впервые установлено, что по мере нарастания гипертермической нагрузки при однократном общем перегревании крыс наблюдаются фазные изменения в системе гемостаза. Показано, что повышение ректальной температуры до 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»), оказывает активирующее влияние на сосудисто-тромбоцитарное и коагуляционное звенья системы гемостаза на фоне угнетения физиологических антикоагулянтов и фибринолиза, характеризующих состояние тромботической готовности. При дальнейшем перегревании организма (с 42,5 °С до 43,6 °С) ответ системы гемостаза на температурное воздействие меняется на гипокоагуляционный, что проявляется в последовательном угнетении сосудисто-тромбоцитарного и всех этапов каскада коагуляционного гемостаза, а также снижении активности физиологических антикоагулянтов и фибринолиза.

Получены новые данные о том, что в раннем постгипертермическом периоде, регистрируемом после достижения ректальной температуры 41,7 °С, состояние тромботической готовности у животных сохраняется на протяжении первых 5 часов, а при перегревании до 43,2 °С - впервые регистрируется по истечении 5 часов после прекращения гипертермического воздействия, исчезая к окончанию первых суток.

Установлено, что 30-дневное общее перегревание в воздушной среде при температуре 45 °С повышает адаптационные резервы организма, оптимизируя ответную реакцию системы гемостаза на гипертермию, что проявляется в сочетанной активации конечного этапа свертывания крови и фибринолиза.

Теоретическая значимость работы

Описан гемостазиологический статус, характерный для каждой стадии общего перегревания при однократном гипертермическом воздействии. Показано, что при однократном общем перегревании регистрируются фазные изменения гемостазиологического профиля лабораторных животных по мере увеличения

ректальной температуры от 39,5 °С до 43,6 °С: от гиперкоагуляции, приводящей к состоянию тромботической готовности на ранних стадиях гипертермии, до выраженной гипокоагуляции на фоне угнетения фибринолитической активности на конечных этапах общего перегревания.

Выявлено, что в постгипертермическом периоде длительность состояния тромботической готовности возрастает по мере увеличения степени предшествующего перегревания.

Установлены факты, подтверждающие формирование долговременной адаптации под воздействием многократного общего перегревания как со стороны всего организма, так и системы гемостаза, в частности. Показано, что 30-дневное общее перегревание в воздушной среде при температуре 45 °С, по сравнению с однократным гипертермическим воздействием, приводит к исчезновению большинства признаков состояния тромботической готовности. При этом гемостазиологический профиль характеризуется сочетанной активацией конечного этапа свертывания крови и фибринолиза.

Результаты исследования позволяют расширить существующие представления о влиянии общего перегревания на систему гемостаза с позиций развития общего адаптационного синдрома.

Практическая значимость работы

Полученные данные могут быть использованы при разработке способов повышения тепловой устойчивости организма человека и предупреждения развития отрицательных последствий общего перегревания при различных видах трудовой деятельности, сопровождающихся внешним гипертермическим воздействием. Экспериментальные данные могут являться теоретической базой для обоснования использования антикоагулянтов и дезагрегантов при развитии теплового удара вследствие неизбежной гипертермии, что позволит снизить риск развития гемостазиологических осложнений и может быть использовано в качестве метода как профилактического, так и терапевтического воздействия.

Сведения о формировании долговременной адаптации со стороны системы гемостаза в ответ на многократное воздействие, показанные в работе, позволят выработать новые методические подходы в подготовке к неизбежной гипертермической нагрузке.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре нормальной физиологии и кафедре патофизиологии, клинической патофизиологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Согласно поставленным задачам, были выбраны современные скрининговые и интегральные лабораторные методы оценки системы гемостаза, которые выполнялись на базе научно-исследовательской лаборатории гемостаза кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

В крови определяли показатели, характеризующие:

- сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (количество тромбоцитов и их агрегационная активность);
- коагуляционное звено гемостаза (АПТВ, ПВ, ТВ, ВПФМ, концентрация фибриногена, РФМК, активность АТ III, время спонтанного эуглобулинового лизиса).

Кроме того, в работе использовался интегральный метод оценки гемостаза - тромбоэластография (СТ, α° , CFT, MCF, ML).

Все полученные результаты подвергались статистической обработке.

Положения, выносимые на защиту

1. В зависимости от достигнутой температуры ядра при однократном общем перегревании крыс в воздушной среде выявляются фазные изменения в системе гемостаза. На начальных этапах гипертермии регистрируется состояние тромботической готовности, характеризующееся гиперкоагуляционными

сдвигами в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, а также снижением активности физиологических антикоагулянтов и фибринолиза. При дальнейшем перегревании состояние системы гемостаза характеризуется гипокоагуляцией на фоне фазных изменений фибринолитической активности.

2. На ранних этапах постгипертермического периода при ректальной температуре в интервале 41,7–43,2°C формируется состояние тромботической готовности, проявляющееся в активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, угнетении физиологических антикоагулянтов и фибринолиза.

3. Ежедневные гипертермические нагрузки в течение месяца приводят к формированию долговременной адаптации со стороны системы гемостаза к высокой температуре, основным критерием которой является исчезновение признаков состояния тромботической готовности, регистрируемых по окончании однократного общего перегревания такой же продолжительности.

Степень достоверности и апробации результатов. Материалы исследования были доложены и обсуждены на заседаниях кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета (2013-2015 гг.); на XXII съезде физиологического общества имени И.П. Павлова (г. Волгоград, 16-20.09.2013 г.); на международной научно-практической конференции «Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и патологии», посвященной памяти профессора Е.Ф. Ларина (г. Томск, 19-20 ноября 2013 г.); на V Международном молодёжном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2013» (г. Санкт-Петербург, 04-06 декабря 2013 г.); на XX Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии – 2014» (г. Санкт-Петербург, 10 апреля 2014 г.); на IV Съезде физиологов СНГ (г. Сочи, 8-12 октября 2014 г.), на V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Сибирские медико-биологические чтения» (Барнаул, 15 мая 2015 г.), на XVII городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (г. Барнаул, 16-21 ноября 2015 г.).

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе в рамках изучения нормальной физиологии (разделы «Терморегуляция и обмен веществ», «Гемостаз») и патологической физиологии (раздел «Ответ острой фазы. Лихорадка») на базе кафедр нормальной и патологической физиологии, клинической патофизиологии с курсом ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 статей – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 193 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 72 рисунками. Библиографический указатель всего включает 201 источник, из них – 124 отечественных и 77 иностранных источников.

Личный вклад автора

Автором сформулированы цели и задачи исследования, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

ГЛАВА 1

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Температура тела является одним из важнейших параметров гомеостаза. Оптимум температуры организма – необходимое условие эффективного протекания реакций метаболизма, пластических процессов и обновления структур, а также деятельности организма в целом [3, 187].

Человек подвергается перегреванию при незащищённости от высокой температуры в естественной обстановке либо в условиях специфического производства. Безусловно, значимость этого вопроса повысилась в связи с широкой сферой практической деятельности, где человек может испытывать неблагоприятное влияние высокой внешней температуры [67, 72, 81, 112]. Кроме того, весьма важна проблема борьбы с тепловыми нагрузками в жарких странах мира, где актуальность данной темы повышается в большей степени, чем в других [58, 59].

Актуальность изучения вопроса влияния гипертермии на организм человека и животных, безусловно, высока и насчитывает более двухсот лет и, как следствие, колоссальное количество работ, посвященных данной теме. Во-первых, с действием высокой температуры человеку приходится встречаться в жизни довольно часто. А, во-вторых, метод локальной и общей гипертермии широко используется в медицинской практике.

У гомойотермных организмов температура тела является одной из основных констант, обеспечивающих функциональную активность и нормальную жизнедеятельность клетки и организма в целом. От нее зависят структура и функциональные свойства биополимеров, биомембран клеток, функционирование всех систем организма [102, 182, 183, 191].

Изменение же теплового режима в сторону повышения общей температуры тела влечет за собой изменения в функционировании всех систем организма [101, 191].

1.1 Современные представления о действии высокой температуры на организм человека и животных

Гипертермия является пограничным состоянием, из которого возможны только два исхода: либо переход обратно к состоянию нормотермии, либо гибель организма [58, 104].

В литературе описывается классификация гипертермий в зависимости от источника образования избытка тепла:

- 1) гипертермия экзогенного происхождения (физическая).
- 2) эндогенная гипертермия (токсическая) – лихорадка.
- 3) гипертермия, возникающая в результате перераздражения симпатoadрeналовых структур, что ведет к спазму сосудов и резкому уменьшению отдачи тепла при нормальной теплопродукции (т.е. «бледная» гипертермия) [179].

Известно, что экзогенная гипертермия – это перегревание, в результате которого происходит накопление избыточного тепла в организме человека и животных с повышением температуры тела, и которое вызвано внешними факторами, затрудняющими теплоотдачу во внешнюю среду или увеличивающими поступление тепла извне. В литературе также выделяют эндогенную (токсическую) гипертермию – лихорадку, которая возникает в результате резкого увеличения образования тепла в организме, когда он не в состоянии справиться с этим избытком. Эндогенная гипертермия отличается от других гипертермических состояний сохранением механизмов терморегуляции на всех этапах её развития [66, 68, 76].

В результате непосредственного патогенного действия тепла на клетки органов и тканей изменяются структура и функция белков, нуклеиновых кислот, липидов, мембран, кинетика ферментативных реакций. В плазме крови

увеличивается концентрация так называемых молекул средней массы, к ним относятся пептиды, олигосахариды, появляются белки теплового шока [67, 125, 178, 193].

Гипертермия, как правило, процесс стадийный. При действии гипертермического фактора в организме включается триада экстренных адаптивных реакций: поведенческая («уход» от действия теплового фактора); интенсификация процессов теплоотдачи и снижение активности теплопродукции; стресс-реакция [67]. В большинстве случаев указанные реакции препятствуют перегреванию организма и нарушению его жизнедеятельности. Однако нередко эти механизмы оказываются недостаточными, что сопровождается перенапряжением и срывом системы терморегуляции организма и развитием гипертермии [104, 113]. Иначе говоря, перегревание (в отличие от лихорадки) вызывает нарушение механизмов терморегуляции [65].

В ходе развития гипертермии условно выделяют две основные стадии: компенсации (адаптации) и декомпенсации (деадаптации) механизмов терморегуляции организма [84, 83, 172].

Механизм развития гипертермии включает комплекс адаптивных и патогенных реакций организма. На начальной стадии доминируют первые, а на последующей (если компенсаторные и защитные реакции оказались недостаточными) – преобладают процессы повреждения. На каждой из стадий гипертермии в организме развиваются характерные метаболические, физико-химические, структурные и функциональные изменения [42].

В стадию компенсации гипертермии температура тела хотя и повышается, но остаётся в пределах верхней границы нормального диапазона. Однако по мере повышения температуры окружающей среды эффективность механизмов теплоотдачи снижается и наступает стадия декомпенсации [67].

Безусловно, что при воздействии избыточного тепла развивается стресс-реакция, выражающаяся активацией симпатико-адреналовой системы и повышением в крови уровня катехоламинов [67, 75, 158]. Активация нервной системы и воздействие ее через симпатический и парасимпатический отделы

вегетативной нервной системы на концевые органы при стрессе происходит сразу и длится недолго. Это объясняется ограниченной способностью симпатических и парасимпатических нервных окончаний продолжать постоянный выброс медиаторов в условиях длительного сильного раздражения. Центральным органом, как указывалось ранее, участвующим в этой реакции, является мозговой слой надпочечников. Его стимуляция приводит к выделению адреналина и норадреналина в систему кровообращения [7, 25, 62].

Стадия декомпенсации характеризуется срывом и неэффективностью как центральных, так и местных механизмов терморегуляции, что и приводит к нарушению температурного гомеостаза организма. Нарушение температурного гомеостаза организма является главным звеном патогенеза гипертермии на стадии декомпенсации и сопровождается развитием теплового удара [58].

Следовательно, тепловой удар – форма гипертермии с непродолжительной стадией компенсации, быстро переходящая в стадию декомпенсации [104].

Даже кратковременное пребывание человека и животных в условиях экстремально высокой внешней температуры приводит к изменениям на всех уровнях многоклеточного организма [96, 98, 191].

Острое перегревание в любом случае сопровождается как морфологическими, так и функциональными изменениями внутренних органов. Эти изменения связаны с приспособлением организма к гипертермии, причём каждый орган реагирует по-своему [14, 176].

Наиболее тяжелым нагрузкам, требующим максимального напряжения приспособительных механизмов при общей гипертермии, подвергается гемодинамика, что оказывает влияние на изменения в системе гемостаза [105]. В условиях гипертермического воздействия изменяется тонус сосудов и их кровенаполнение, что связано с угнетением вазоконстрикторов. В связи с этим развивается кардиоваскулярный синдром – тахикардия, снижение ударного выброса сердца, кратковременное увеличение систолического давления и стойкое снижение диастолического, признаки сладж-синдрома, развитие ацидоза и нарастание гипогидратации [67, 112].

На процессах, характеризующих центральную гемодинамику, неизбежно отражаются изменения свойств объекта циркуляции – крови. С повышением температуры уменьшается вязкость крови, а значит, и сопротивление ее продвижению по сосудам. Кроме того, возрастает интенсивность перфузии микроциркуляторного бассейна, что приводит к мобилизации ранее депонированной части функционирующего экстрацеллюлярного объема. В результате включается механизм аутогемодилюции, что еще более облегчает работу миокарда, но, конечно, тоже до известного предела. На рубеже 41-42 °С (стадия «двигательного возбуждения») за счет теплового воздействия на тонус микрососудов начинают превалировать процессы редепонирования крови [26, 173].

Величина центрального венозного давления (ЦВД) на первых этапах управляемой гипертермии (УГТ) имеет тенденцию к снижению. По-видимому, это объясняется повышением сократительных возможностей миокарда, с одной стороны, и недостаточным поступлением крови в центральные вены из-за задержки ее в зоне микроциркуляции – с другой. Однако затем, на температурном рубеже выше 41 °С (стадия «двигательного возбуждения»), отмечается возрастание ЦВД [8]. Имеющиеся экспериментальные работы по изучению газообмена при ОУГ безоговорочно подтверждают, что на температурном уровне выше 40-41 °С проявляется тахипноэ, снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови, а затем и парциального напряжения углекислоты – в венозной крови (как результат гипервентиляции) [8]. На фоне высокой температуры возникает компенсаторная гипервентиляция в ответ на имеющийся метаболический ацидоз. Изменения кислотно-основного равновесия соответствующим образом нарушают проявления дыхательных функций, в том числе оказывает влияние на систему гемостаза [177].

При высокой температуре в мочевыделительной системе происходит снижение сосудистого сопротивления в почках, что способствует выделению большого количества гипотонической мочи, а значит, происходит гипогидратация организма [112].

Н.В. Васильев (1992) установил, что при действии климата сауны на человека закономерно возникает активация системы ренин-ангиотензин, уменьшающая приток крови к почкам, главным образом – к их коре, и уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Тем не менее, 20-40-минутные экспозиции в сауне существенно не изменяют уровень эритропоэтина, что объясняется пониженным потреблением кислорода тканями и сдвигом (благодаря смещению рН в кислую сторону) кривой диссоциации гемоглобина вправо [20].

Изменения в пищеварительном тракте в условиях высоких температур окружающей среды, прежде всего, обусловлены снижением моторики и процессов всасывания, угнетением активности протеолитических ферментов и изменениями в ферментативной активности кишечного сока [112]. Установлено, что при гипертермии метаболизм головного мозга возрастает, но кровоснабжение не соответствует этому повышению, что приводит к его ишемии [67].

Известно, что способность человека противодействовать тепловой нагрузке – устойчивость к гипертермии – во многом определяется совершенством механизмов физической терморегуляции [58].

Так, например, у экспериментальных животных при усиливающемся перегреве тела в термостате происходит на ультраструктурном уровне «поломка» внутренних механизмов адаптации до появления внешних изменений. Последнее в какой-то мере подтверждает предположение о том, что функциональные изменения идут позже, чем морфологические, причем первыми появляются изменения, обнаруживаемые с помощью электронной микроскопии, ещё не видимые в световой микроскоп [82, 176].

По данным электронной микроскопии, микроциркуляторное русло легких у экспериментальных мышей реагирует уже через 5 мин от начала нагрева расширением просветной поверхности, а также незначительным отеком эндотелиоцитов. На основании этого, а также других сведений, можно полагать, что еще на ранних этапах теплового воздействия (5-15 мин) развиваются параллельно процессы приспособления и альтерации [82].

В литературе имеются данные о структурных изменениях морфологии печени при различных режимах воздействия гипертермии [5, 12, 53, 62, 70, 99].

На основании клинических наблюдений ряд авторов пришли к заключению, что при нарушении функции печени наступают изменения и в составе крови [2]. Необходимо учитывать, что при достаточно сильном тепловом воздействии имеет место усиление катаболизма белков [115].

Установлено, что при воздействии высокой температуры на организм человека наблюдается достоверное снижение концентрации общего белка сыворотки крови, в том числе и фибриногена, так как фибриноген синтезируется клетками печени и выполняет одну из главных ролей в системе гемостаза [17, 93].

Кроме того, печень является уникальным органом, участником многих обменных процессов в организме и ряда компенсаторных реакций, возникающих при повреждениях. Поэтому изучение морфофункциональных изменений, развивающихся в этом органе при действии гипертермии, является особо актуальным [99]. Необходимо учитывать, что изменение в белоксинтезирующей функции печени может оказать влияние на уровень факторов свертывания в кровотоке [2, 124].

А.А. Монастырский (1973) в исследованиях показал, что в основе дистрофических изменений паренхиматозных клеток при декомпенсированной гиперкоагуляции лежит коагуляционный генез – микротромбоз [9, 192].

Также выявлены деструктивные изменения в надпочечниках крыс при гипертермии, связанные с ее катаболическим эффектом и снижением регенераторно-пластического процесса, эти данные некоторые авторы расценивают как проявление компенсаторно-приспособительной реакции к экстремальному воздействию фактора [88, 89, 104].

Н.В. Васильев и Ю.М. Захаров отмечают, что стрессорная, неспецифическая природа надпочечников обуславливает повышение содержания в плазме кортизона и катехоламинов как после однократного, так и после многократных сеансов в сауне [20].

Установлено, что при остром перегревании животных в термокамере с температурой воздуха 45 °С до различных стадий теплового шока в организме развиваются неспецифические изменения, степень которых коррелирует с продолжительностью теплового воздействия, венозной гиперемией и отеком интерстициальной ткани [14, 87].

Так, часовое интенсивное тепловое воздействие приводит у крыс к уменьшению общего числа лейкоцитов, нейтрофилии со сдвигом влево, эозинопении. Аналогичные сдвиги имеют место у кроликов и собак на фоне 2-3-часовой термической нагрузки, приводившей к увеличению температуры их тела до 42 °С. Иными словами, ответ со стороны крови различных видов животных, включая человека, при действии интенсивного теплового раздражителя укладывается в рамки типичной стресс-реакции [20].

По мере увеличения продолжительности нагрева можно проследить, что имеет место усиление процессов приспособления и явлений альтерации. Так, движущая сила тепловой адаптации обусловлена не столько процессами приспособления, как считалось ранее, сколько процессами альтерации, т.е. «дозированного» повреждения ультраструктуры тканей. Если уровня дозированной альтерации недостаточно, то адаптация будет проходить неэффективно, если же она превысила определенную «критическую» черту морфологических изменений, то начнут развиваться необратимые изменения, приводящие в конечном итоге к гибели организма [82].

По данным литературы известно, что повышение температуры тела является стимулом для увеличения продукции HSP. Белки теплового шока (стресс-протеины, Heat Shock Proteins – HSP) – это наиболее распространенные растворимые внутриклеточные белки, существующие во всех клетках, прокариотах и эукариотах. Впервые они были обнаружены в клетках, подвергнутых нагреву, поэтому они так и называются. Существует три основных семейства белков теплового шока: с молекулярной массой 25, 70 и 90 кДа (соответственно HSP25, HSP70 и HSP90). Белки теплового шока способствуют трансформации белковых структур в растворимую форму и восстановлению

денатурированных белков путем нескольких циклов присоединения и гидролиза АТФ. Белки теплового шока участвуют во многих биохимических реакциях белкового синтеза, функционируют постоянно в течение нормального клеточного гомеостаза и при стрессовых ситуациях. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что различные стрессоры увеличивают продукцию HSP-компонентов как защиты против повреждающих факторов. Функции HSP имеют большое значение и в запрограммированной смерти клетки – апоптозе (патофизиологическом процессе, обеспечивающем реконструкции в многоклеточном организме). Одним из возможных механизмов запуска продукции стресс-протеинов является активация промоторов. Известно, что промотор HSE70 имеет низкую активность при 37 °С, которая возрастает в 950 раз после нагрева клеток до 43 °С и возвращается к базовому уровню в течение 12–24 ч после активации [127, 129].

Следует учитывать, что подъем температуры тела млекопитающих выше 43 °С приводит к малоуправляемым расстройствам гемодинамики, периферической вазодилатации и опасным нарушениям сердечного ритма [46, 172]. Ввиду этого актуальным является вопрос дальнейшего исследования механизмов влияния общего перегревания на различные системы организма, в том числе и на систему гемостаза, для последующего прогнозирования путей коррекции формирующихся состояний.

1.2 Состояние системы гемостаза при общем перегревании

Б.Е. Мельник расценивает перегревание организма как физиологический стресс, который наблюдается у животных и человека. При этом срыв механизмов компенсации может быть обусловлен непосредственным повреждающим действием температуры на ткани и органы, а также вторичным развитием их функциональной недостаточности [75].

В литературе имеются данные о том, что в развитии осложнений со стороны системной гемодинамики при экстремальных стрессорных воздействиях значительную роль играют нарушения в системе гемостаза [9, 48, 49, 106].

Среди множества процессов, лежащих в основе патогенетического эффекта воздействия гипертермии на клетки, ткани и органы живого организма, особо важная роль принадлежит изменениям функционирования системы гемостаза [29, 31, 44, 58].

Кроме того, адаптация организма к различным экстремальным факторам внешней среды, и особенно к тепловому, требует значительного напряжения тканевых энергетических процессов. Несомненно, что система крови, как одна из наиболее реактивных систем, чутко реагирующих на различные воздействия, активно включается в реакции на тепловую нагрузку [112].

Повышение температуры за пределы оптимума приводит к избыточному возрастанию лабильности молекулы белков. Было установлено, что общее повышение лабильности и снижения стабильности протоплазматических белков повышает темп клеточного метаболизма и ускоряет метаболические процессы в организме.

Известно, что система гемостаза у гомойотермных организмов жестко детерминирована температурным фактором, в меньшей степени это касается сосудисто-тромбоцитарного компонента системы гемостаза. Ферментативно-коагуляционный компонент системы гемостаза, в котором участвуют 13 плазменных факторов, продуцируемых в печени и эндотелии сосудов, представлен белковыми структурами с коротким периодом существования. Их ферментные взаимодействия реализуют конкретный статус агрегатного состояния крови [55, 146, 160, 195].

Естественно, что скорость ферментативно-коагуляционных реакций в той или иной степени подчиняется закону Аррениуса. Другими словами, при увеличении температуры тела и крови скорость фермент-обусловленных реакций в каскаде системы гемостаза, естественно, ускоряется, что выражается в развитии феномена гиперкоагуляции. Степень выраженности температурно-обусловленного гиперкоагуляционного сдвига в системе гемостаза может увеличить степень вероятности развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

[23]. В ходе последующего теплового воздействия и при тепловом ударе происходит коагулопатия потребления [131, 179].

W.Y. Riadh (2006), Caterina De R. (2013) утверждают, что воздействие экстремальных факторов приводит к формированию комплекса неспецифических изменений в системе крови. В многочисленных исследованиях было показано, что при действии общей гипертермии, при которой организм млекопитающих прогревается свыше 41 °С, происходит усиление фагоцитарной, окислительно-метаболической, адгезивной функций крови и наблюдается гиперкоагуляционный сдвиг в системе гемостаза [134, 171].

Первичной реакцией системы коагуляционного гемостаза на природную и экспериментальную гипертермию является гиперкоагуляция, что может рассматриваться как частичное проявление общего адаптационного синдрома, выражающегося стереотипной реакцией в «аварийной» фазе адаптации [1, 23, 59, 121]. Гиперкоагуляция, с одной стороны, является защитной реакцией на появление стрессового фактора и направлена на предупреждение возможной кровопотери, но, с другой стороны, она же и источник опасности развития ДВС-синдрома и тромбирования магистральных сосудов [78, 90, 197].

Стоит отметить, что интоксикация организма при тепловом ударе сопровождается гемолизом эритроцитов, повышением проницаемости стенок микрососудов, нарушениями гемостаза: увеличением вязкости крови, развитием системной гиперкоагуляции, микротромбоза и ДВС-синдрома, что приводит к расстройству микрогемодинамики [75, 78, 100, 154, 165, 179, 194]. А. Bouchama (2012) утверждает, что при тепловом ударе происходит повреждение эндотелия, и это может приводить к внутрисосудистому тромбозу [131].

Установлено, что изменение температуры является одним из факторов регуляции способности тромбоцитов к агрегации. Влияние температуры на агрегационные свойства тромбоцитов в определённой мере зависит от вязкости мембран, модифицируемой изменением температуры. При воздействии высокой температуры важную роль играет усиление адгезии и агрегации кровяных

пластинок и выхода из них АДФ, антигепариновой субстанции, серотонина и тромбоксана, что приведёт к повышению агрегации тромбоцитов [94, 168].

Кроме того, показано, что тромбоциты активируются серотонином [9] при активации симпатoadреналовой системы и, как следствие, дегрануляции тучных клеток. Активации тромбоцитов способствуют изменение значения рН крови и продукты перекисного окисления липидов, изменения, которые и происходят при интенсивном перегревании организма [59].

Необходимо учитывать, что конформационные изменения, которые происходят при тепловом воздействии в белковой молекуле, в том числе и в молекуле фибриногена, могут носить характер повреждения, вследствие нарушения структуры белка (денатурационные изменения), безусловно, это приводит к изменениям в системе гемостаза [102].

В литературе описано, что перегревание здоровых людей в термокамере сауны приводит к двум вариантам смещения гемостатического баланса организма, проявляющимся формированием гиперкоагуляционного потенциала с ускорением генерации протромбиназы по внешнему и внутреннему пути, уменьшением антикоагулянтных свойств крови и активацией фибринолиза, с Хагеман-опосредованной инициацией как за счет тканевых активаторов, так и гипокоагуляционного, при котором замедление протромбиназообразования может сочетаться и с повышением, и со снижением интенсивности фибринолитических процессов [4, 176, 185].

Установлено, что при тепловом воздействии в крови появляется тромбин, вышедший из-под контроля нейрогуморального регуляторного механизма (что проявляется активацией СНС и изменением уровня содержания гормонов), он способствует превращению фибриногена в фибрин, что ведёт к тромбообразованию [97, 186]. Однако А.И. Грицюк утверждает, что нарушение баланса между физиологическими свёртывающей и противосвёртывающей систем само по себе не ведёт к тромбообразованию в циркулирующей крови, а создаёт лишь предтромботическое состояние в системе крови [32, 155].

Безусловно, система гемостаза активно реагирует даже на кратковременное тепловое воздействие, что сопровождается смещением гемостатического баланса за рамки физиологических норм, и возникают условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [9, 32, 34, 50, 57, 123, 148, 149].

Так, при воздействии высокой температуры – термической травме – происходит резкая активация свёртывающей системы крови, значительное поступление в кровь тканевого тромбопластина или других активаторов гемокоагуляции, что может привести к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию крови и развитию тромбогемморагического синдрома. То есть активация системы гемостаза, провоцируемая гипертермией, при патологическом развитии процесса может стать причиной нарушения жизнедеятельности организма [58].

На основании этих данных можно утверждать, что состояние системы гемостаза, сбалансированность отдельных её звеньев играют важную роль в обеспечении процессов адаптации либо дизадаптации к различным стрессорным воздействиям. Раскрытие закономерностей реагирования системы гемостаза на различные стрессорные воздействия имеет существенное значение для разработки методов эффективного предупреждения и лечения различных проявлений внутрисосудистого свертывания крови (тромбозы, ДВС-синдром), влекущего за собой нарушения системного кровообращения [10, 11, 15, 21, 45, 64, 73, 77, 114, 122, 123, 140, 145, 175].

Кроме того, в литературе описана и возможность угнетения активности фибринолиза при воздействии какого-либо повреждающего фактора на печень, в том числе и воздействие теплового фактора на организм [4, 185].

Кроме того, в литературных источниках отмечено, что в случаях потери организмом большого количества жидкости отмечается сгущение крови и повышается её вязкость [55, 71, 123, 161].

А.Ю. Юнусов (1961) отмечает, что величина вязкости крови не увеличивается пропорционально увеличению температуры окружающей среды. Увеличение вязкости имеет свой предел и достигает его при определённой температуре. Дальнейшее повышение температуры не вызывает большего увеличения вязкости

крови. Длительное воздействие высокой температуры также не приводит к непрерывному возрастанию вязкости. Такое ограничение имеет свой физиологический смысл и возникает в результате ряда приспособительных процессов, направленных на предотвращение дальнейшего затруднения движения крови по сосудам. Например, разжижение крови, наступающее в начальной стадии воздействия высокой температуры, на которое указывают М.Е. Маршак, О.Т. Дукельская, Г.С. Старки, по-видимому, объясняется приспособительными реакциями организма на изменение температуры окружающей среды и некоторой адаптацией его к этим условиям [123].

Увеличение содержания воды в плазме в начале воздействия высокой температуры исследователи объясняют поступлением воды из эритроцитов в плазму – как результат подготовки организма к потоотделению или увеличением поступления тканевой жидкости в кровеносные сосуды. В том и другом случае эти изменения носят приспособительный характер и направлены на поддержание терморегуляции для предотвращения перегревания организма [123].

Наступающая под влиянием высокой температуры некоторая стабилизация вязкости крови, по-видимому, также является результатом мобилизации внутренних ресурсов организма (переход жидкости из тканей в кровь) для предотвращения глубоких нарушений функций организма, которые могут быть вызваны высокой температурой [123, 172].

Таким образом, на основании литературных данных есть возможность полагать, что под влиянием высокой температуры происходят глубокие изменения в обмене веществ и терморегуляции, которые соответствующим образом отражаются на активной реакции крови и системы гемостаза.

1.3 Влияние общего перегревания на состояние организма человека и животных в постгипертермическом периоде

Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и

денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Все вышеперечисленное может в конечном итоге привести к повреждению органов и тканей или к изменению их устойчивости к другим повреждающим факторам [58, 91].

В то же время о важной роли интоксикации в патогенезе теплового удара свидетельствует факт отставленной во времени смерти пострадавших: большинство из них погибают через несколько часов после прекращения действия чрезмерного тепла, когда температура тела вновь приближается к нормальному диапазону [26].

Многие авторы отмечают, что в течение постгипертермического периода выделяют две фазы: «катаболическую», соответствующую острому периоду после общей управляемой гипертермии и продолжающуюся с первых часов до 3-х суток, и «анаболическую», соответствующую восстановительному периоду после общей управляемой гипертермии и продолжающуюся с 7-х по 21-е сутки [95].

Развитию выраженного и длительного эндотоксикоза в восстановительном периоде после ОУГ способствует высокая концентрация в плазме крови и тканях токсических метаболитов, образующихся вследствие клеточной деструкции при активации протеолиза [95].

К.А. Пурсанов считает, что в раннем постгипертермическом периоде в связи с наступающим нарушением кровообращения и развитием застойных явлений, содержание кислорода в венозной крови прогрессивно снижается. Вместе с тем кислородная емкость все время увеличивается в связи с нарастанием количества гемоглобина (сгущение крови). Несмотря на это содержание кислорода в артериальной крови изменяется весьма незначительно, что связано не только с расстройством работы аппарата кровообращения, но и с относительной недостаточностью функции дыхания [90].

В постгипертермический период, через 24 часа после тепловой экспозиции, в большинстве экспериментов уровень ретикулоцитов снижается до исходных величин [90].

Реакция лимфатической системы после общей управляемой гипертермии концептуально соответствует понятию «лимфатического ресетинга», т.е. системной перестройки структурно-функциональных параметров на качественно новом уровне жизнеобеспечения, при котором компоненты лимфатической системы принимают на себя дополнительные функции, ранее им несвойственные либо не востребуемые. При этом ряд авторов констатируют реализацию в постгипертермическом периоде «феномена лимфоаттракции» (от латинского «attrahere» – притягивать), т.е. избирательного или селективного накопления в лимфе метаболитов, в частности – метаболитов липидного обмена. С точки зрения адаптационных процессов, «лимфатический ресетинг» отражает высокую цену (правда, совершенно необходимую) адаптации, поскольку для компенсации имеющихся метаболических изменений включается большое количество структурных единиц лимфатической системы, которые функционировали достаточно продолжительный период времени [179].

1.4 Срочные и долговременные приспособительные реакции организма человека и животных к тепловому воздействию

Важно отметить, что в последние годы внимание многих исследователей привлекает проблема развития адаптации к экстремальным факторам внешней среды, в частности – к тепловому фактору.

Одной из актуальных проблем как патологической, так и нормальной физиологии является оценка срочных и долговременных приспособительных реакций организма, возникающих при различных стрессорных воздействиях [108, 65, 74, 117, 118]. При этом тот или иной стрессор может вызывать как адаптивные, так и дизадаптивные ответные реакции со стороны организма в зависимости от его параметров [1, 74, 117].

Проблема устойчивости и приспособления организма к различным воздействиям окружающей среды остается в настоящее время одной из наиболее значимых в физиологии и медицине, естественной науке в целом. При этом одним из центральных научных направлений медико-биологических дисциплин является изучение механизмов адаптации живого организма к влиянию неблагоприятных экзогенных средовых факторов, в том числе высокой внешней температуры [19].

Так, например, в настоящее время имеются целые направления по изучению возможностей снижения отрицательного действия гипертермии на организм. В Новосибирске существует Сибирский научно-исследовательский институт гипертермии, задачей которого, в том числе, является изучение влияния гипертермии на системы организма и поиска безопасного, эффективного применения метода гипертермии в медицинской практике [102].

Например, существует возможность выработки терморезистентности животных (мыши, крысы) путем их тренировки в условиях сублетальной температуры, при этом показано, что устойчивость экспериментальных животных к более сильному нагреванию увеличивалась в 2-5 раз [25].

Установлено, что у людей, живущих в климатических зонах с жарким сухим и влажным (тропическим) климатом, несколько изменены нервно-рефлекторные механизмы терморегуляции, температура «ядра» организма в жарком климате на 0,5-1,0 °С повышена. Отличаются также границы начала реагирования периферических рецепторов и включения механизмов терморегуляции [110, 112].

Н.Б. Козлов (1989) отмечает, что длительное ежедневное перегревание половозрелых белых крыс (самцов) в термокамере с температурой воздуха 45 °С до стадии двигательного возбуждения повышает устойчивость этих животных к последующим тепловым нагрузкам. Стоит отметить, что в течение последовательного, длительного гипертермического воздействия выраженность острого ответа уменьшается, что свидетельствует об адаптации механизмов автономного ответа на гипертермию [59].

В. Тен (1969) отмечает, что при многократном воздействии высокой температуры среды у белых крыс наблюдаются изменения в сторону

восстановления температуры тела, «температурной топографии» и веса тела экспериментальных животных, но установлено, что адаптация к высокой температуре наступает не позднее, чем через 10-15 суток воздействия [108].

Адаптация крыс к многократному и длительному воздействию (в течение 3-х часов) высокой внешней температуры протекает по фазам.

Первая фаза адаптации характеризуется наибольшей лабильностью в отношении всех параметров организма, длительность её составляет 6-10 дней экспозиции.

При второй фазе адаптации хотя и наблюдаются изменения в функциях систем организма, но они незначительны и протекают в течение более длительного времени. Вторая фаза завершается примерно на 30-40 день экспозиции в тепле в зависимости от индивидуальных особенностей животного.

И, наконец, третья фаза адаптации отличается от предыдущих тем, что изучаемые параметры организма (температура тела, вес животного и «температурная топография» отдельных участков тела) устанавливаются на новом уровне, и наступает через 30-40 дней теплового воздействия, что может свидетельствовать о приспособлении животных к высокой температуре. Стоит отметить, что разные виды гомойотермных животных имеют разные сроки адаптации к воздействию высоких температур [108].

1.5 Применение общей гипертермии в экспериментальной и клинической практике. Методы ее воспроизведения

Гипертермия как лечебный метод имеет давнюю историю, но до сих пор продолжает привлекать к себе все возрастающее внимание специалистов в различных областях медицины [98, 59, 172, 191].

В литературных источниках описываются и различные виды методов гипертермии, используемых в медицинской практике. Например, существует активные и пассивные методы гипертермии. При активной гипертермии нагревание тела обеспечивается за счет естественной пирогенной реакции всего

организма на вводимые извне пирогены. При пассивной гипертермии нагревание происходит за счет передачи энергии телу пациента извне. Ее подразделяют на общую, регионарную и локальную. Общая гипертермия – это нагревание «ядра» тела пациента без определенной локализации воздействия. Выделяют экстремальную (42-43 °С) и умеренную (39,5-41 °С) общую гипертермию [102]. Регионарная гипертермия – это нагревание определенного, анатомически ограниченного региона методом перфузии гипертермической жидкости. Локальная гипертермия – это нагревание определенной области тела, не ограниченной анатомически [171].

Наиболее высокий уровень научного интереса к методам лечебной гипертермии справедливо датировать периодом конца XIX века [8]. Метод общей искусственной гипертермии (ОИГ) активно изучался и в течение последних четырех десятилетий XX века, первые публикации о нем появились в 60-х годах XX века – Н.Н. Александров, Э.А. Жаврид [98]. Таким образом, к настоящему времени собран большой теоретический и практический материал, посвященный изучению и совершенствованию методики применения искусственного перегрева организма в медицинской практике.

Доказано, что искусственная гипертермия, будучи по своим проявлениям и последствиям патологическим состоянием, может с успехом применяться в клинической практике: в частности, искусственно индуцируемая гипертермия высокого уровня (42,5-44,2 °С) может быть безопасным и высокоэффективным методом интенсивной терапии у больных с различными видами хронических заболеваний. Это связано с тем, что искусственная гипертермия высокого уровня вызывает активацию вне- и внутриклеточных ферментных каскадов, запуск иммуногенных механизмов, а также элиминацию внутриклеточной инфекции [23].

Следует отметить, что в экспериментах и клинической практике применяются и различные варианты активного физического согревания организма. В частности, используют инфракрасное излучение, иммерсионно-конвекционное согревание,

СВЧ индукционные способы [40] и вено-венозное экстракорпоральное нагревание крови [Киншт Д.Н., Киншт Н.В., 2006].

В настоящее время в научной литературе идет активная дискуссия о механизмах действия локальной и общей гипертермии на организм человека и ее влиянии на патогенез различных заболеваний [67, 152, 153, 156, 189].

Общие тепловые воздействия широко применяются в целях сохранения и восстановления работоспособности человека, расширения физиологических резервов организма, повышения его сопротивляемости к различным факторам внешней среды, а также в лечебно-реабилитационном процессе при различных хронических заболеваниях [37].

Кроме того, гипертермия как один из профилактических методов используется в курортных зонах. Так, например, пациентам с ревматоидным артритом, деформирующим остеоартрозом рекомендованы радоновые ванны, температура воды которых составляет около 40 °С. Метод общей гипертермии используется при орошении тела больного теплой водой, обдувании нагретым воздухом, погружении в ванну с водой, температура которой повышается постепенно до 45 °С, принятии жаровоздушных процедур в банях-саунах и т.п. [80, 178].

Клинические и экспериментальные работы, посвященные влиянию общей гипертермии на организм человека, проводились в подавляющем большинстве случаев в диапазоне температур 37-42 °С.

Экспериментальными исследованиями на животных и людях доказана высокая эффективность этого метода при лечении многих заболеваний: аллергических [23], аутоиммунных [101, 191], гипертермия оказывает лечебный эффект при инфекционных заболеваниях [23, 141, 178, 191], при лечении больных с местными лучевыми повреждениями [174], онкологических заболеваний [101, 133, 139, 157, 187, 193, 199, 200, 201]. Кроме того, метод общей управляемой гипертермии (ОУГ) способствует снижению токсичности химиотерапии [167, 190, 193], используется с циторедуктивной целью перед хирургическим лечением, устраняет неоперабельность опухолей [150, 151], осуществляет коррекцию иммунитета [125, 135, 136, 164]. В литературе описано, что применение ОУГ – в особенности

применение термической деструкции теплом – при определенных условиях может не оставлять после себя участков тотального некроза с нарушениями механических свойств тканей. Образующаяся зона деваскуляризации, а затем плотный рубец создают условия, препятствующие рецидиву и метастазированию патологических клеток. Такого эффекта не позволяет достигнуть ни один из альтернативных приемов гипертермии [8]. Следует отметить, что экспериментальное изучение биологических эффектов облучения и гипертермии показало, что многократное применение метода гипертермии между фракциями облучения положительно сказывается на гематологических показателях крови (количестве лейкоцитов и эритроцитов) и продолжительности жизни облученных животных [16].

Кроме того, в последние годы заслуживают внимания публикации, свидетельствующие о том, что гипертермия в самостоятельном виде обладает противовоспалительным и рассасывающим действием при острых и хронических воспалительных заболеваниях, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, отеках конечностей и др. [6, 18, 52].

Следует отметить, что повышенный интерес для исследователей, с точки зрения возможностей применения ОУГ, представляют вирусные инфекции, опасные для человека и наиболее трудно поддающиеся другим видам терапии [23, 40, 41, 127, 162, 194].

Многими исследователями высказывалось мнение о возможности применения ОУГ при терапии ВИЧ-инфицированных больных [61, 132, 142, 157, 194]. После воздействия ОУГ происходит прерывание цикла размножения вирусов в организме [23, 151, 166].

А.В. Сувернев (2007) отмечает, что самое замечательное – это то, что единицы микроорганизмов, «выжившие» после предельного уровня общей гипертермии (ОГПУ) – выше 42 °С, становятся от теплового воздействия дефектными, неполноценными и не могут в дальнейшем размножаться. Таким образом, намечается путь эффективного лечения таких «трудных» заболеваний, как герпес, хламидиоз, сифилис, гепатиты, ВИЧ, бруцеллез, сибирская язва и др. [101].

Благодаря многообразию биологических эффектов, гипертермия высокого уровня (42,5-44 °С) привлекает внимание ученых и практикующих врачей уже на протяжении нескольких последних десятилетий. Из этого следует, что интерес к использованию теплолечения не исчезнет, а метод искусственной гипертермии, вероятно, будет медицинской технологией XXI века [58, 181, 184, 194].

Следует подчеркнуть, что зависимость организма человека от температуры окружающей среды, интенсивное применение гипертермии в различных областях, влияние на процессы жизнедеятельности организма делает гипертермию важнейшим фактором, приспособление к которому может иметь решающее значение для выживания организма.

Кроме того, интенсивность развития и внедрения гипертермии в практику лечения многих заболеваний повсюду в мире нарастает в геометрической прогрессии. Локальная и общая гипертермия рассматривается как способ повышения эффективности лечения многих заболеваний без токсичности либо с низким уровнем токсичности, которые не свойственны другим методам [125, 127].

Безусловно, клиническому применению гипертермии должно предшествовать ее экспериментальное моделирование с целью более полного и детального изучения патогенетических аспектов влияния высокой внешней температуры на клетки, ткани, органы и организм в целом [96].

Крыса, являясь экспериментальным животным, в ходе исследования воздействия повреждающих факторов (высокой внешней температуры) используется в научных исследованиях и может служить моделью для изучения влияния гипертермии на организм млекопитающих. Полученные данные могут быть использованы при изучении влияния острого перегревания на организм человека, что, несомненно, актуально для предотвращения и лечения последствий теплового удара [13, 23].

Как показал анализ литературы, целью современных исследований гипертермии является поиск средств, повышающих толерантность организма к гипертермии, снижающих риск возникновения патологических состояний организма, т.е. уменьшающих «цену адаптации».

Необходимо учитывать, что гипертермия, воздействуя на организм, может вызывать как положительный, так и отрицательный эффекты. Стоит отметить, что проводимые ранее исследования данной проблемы не охватывают в полном объеме изучение реакций системы гемостаза, а также существуют противоречия в интерпретации изменений со стороны данной системы. Небольшое внимание уделено и изучению динамики изменений системы гемостаза в ходе поэтапного увеличения длительности гипертермического воздействия.

Выросший в последнее время методический уровень коагулологических исследований позволяет на качественно новом уровне оценить механизмы системы гемостаза при различных видах гипертермического воздействия.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и объект исследования

В качестве объекта исследования было использовано 475 белых половозрелых крыс-самцов линии Wistar.

Крысы линии Wistar, использованные в экспериментах, были выращены в лаборатории НИИ цитологии и генетики СО РАМН (г. Новосибирск). В связи с тем, что животные линии Wistar наиболее устойчивы к стрессорным повреждениям сердечно-сосудистой системы [103], они были признаны наиболее оптимальным выбором для использования в эксперименте.

Животных, доставленных из центрального вивария, до начала экспериментов содержали на карантине в условиях кафедрального вивария в течение 1-2 недель. За этот срок ослабленных особей выбраковывали, а здоровые животные адаптировались к новым условиям вивария. На протяжении всего срока карантина, а также в периоды между воздействиями животные содержались группами по 8-10 особей одного пола в просторных общих клетках с удельной площадью более 2 см^2 на 1 г массы тела животного со свободным доступом к пище и воде [43] при комнатной температуре воздуха ($18...25 \text{ }^\circ\text{C}$) и естественном освещении. Крыс содержали на стандартном рационе [43]. Корм и воду подавали 1 раз в сутки между 10 и 11 часами. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте [143], Директивами – 86/609/ЕЕС [138], а также с международными «Руководящими принципами ухода за животными и их использования в эксперименте» [92].

Материалом для исследования являлась цельная кровь, а также плазма крови, богатая и бедная тромбоцитами. Кроме того, производилось взвешивание животных и измерение ректальной температуры в определённые периоды эксперимента.

Лабораторные животные контрольных и опытных групп в разных сериях экспериментов по массе тела статистически не отличались.

2.2 Физиологические методы исследования

2.2.1 Методики моделирования различных стадий общего перегревания при однократном воздействии общей гипертермии различной интенсивности

Для создания моделей гипертермии могут быть применены различные методические подходы. Одним из наиболее широко применимых методов моделирования гипертермии является метод использования воздушного термостата. Преимуществом моделирования гипертермии в термостате является то, что степень гипертермии при таком способе дозируется достаточно точно [58].

Все использованные в работе подопытные животные были разделены на 10 групп: 5 контрольных групп, включающих по 15 животных, а также 5 экспериментальных групп, каждая из которых состояла из 17 крыс.

Гипертермия у лабораторных крыс моделировалась с помощью воздушного термостата при температуре 45 °С. Эту температуру можно считать оптимальной при моделировании общей гипертермии, так как более высокие значения ведут к скорой гибели животных [23].

Температура в камере регулировалась автоматически по контрольному термометру. В экспериментах использовался термостат с вентиляцией приточно-вытяжного типа, общим объемом 20 л (10,0 л жизненного объема на животное, так как одновременно эксперименты осуществлялись на двух животных), с термоизолирующими стенками и отверстиями в передней части для вентиляции воздуха, постоянная температура в котором поддерживалась терморегулятором. Экспериментальных животных подвергали гипертермическому воздействию всегда в вечерние часы суток (с 15.00 до 18.00).

Контрольная группа животных подвергалась аналогичным воздействиям, за исключением гипертермического воздействия. Эксперименты на всём протяжении проводились при комнатной температуре (от 22 до 24 °С).

Использование контрольных групп лабораторных животных позволяло выделить изолированное влияние гипертермического фактора на систему гемостаза у опытных животных и отсечь психоэмоциональный компонент стресса, вызванный ежедневным взятием животных в руки, пересадкой и нахождением их в термостате [24, 103].

Здоровые крысы помещались в тепловую камеру при температуре 45 °С на определённое время, в зависимости от достижения различных стадий общей гипертермии (таблица 1).

Таблица 1

Динамика прироста ректальной температуры крыс
и среднее время их экспозиции при достижении различных стадий
гипертермии в ходе однократного теплового воздействия

| Группа животных | Средняя ректальная температура | | Средний прирост температуры, °С | Средняя длительность перегревания, минуты |
|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|---|
| | до перегревания, °С | после перегревания, °С | | |
| Стадия «безразличия» | 36,8 | 39,5 | 2,7 | 11 |
| Стадия «двигательного возбуждения» | 36,7 | 41,7 | 5,0 | 19 |
| Стадия «начала теплового удара» | 36,7 | 42,5 | 5,8 | 28 |
| Стадия «разгара теплового удара» | 36,8 | 43,2 | 6,4 | 33 |
| «Терминальная стадия теплового удара» | 36,9 | 43,6 | 6,7 | 36 |

Градация стадий эксперимента, определяющих момент прекращения гипертермического воздействия, проводилась на основании литературных данных [23], подтвержденных результатами собственных исследований. В основу

градации по стадиям заложена соответствующая величина ректальной температуры крыс, а также особое, характерное для каждой конкретной стадии поведение лабораторных животных.

Ниже приведены критерии – как поведенческие, так и температурные – соответствующие определенной стадии общего перегревания.

Стадия «безразличия» [87] характеризовалась тем, что сразу после помещения в термостат при температуре 45 °С крысы спокойно обходили камеру, затем успокаивались (ложились на живот), не проявляя особого интереса к окружающей обстановке. При этом уровень ректальной температуры повышался до 39,5 °С, возрастая в среднем на 2,7 °С.

При дальнейшем общем перегревании становилась заметна гиперемия сосудов видимых участков кожи. Лабораторные животные начинали проявлять беспокойство: быстро передвигались по камере, искали выход из неё. Постепенно интенсивность движений нарастала, двигательные реакции становились беспорядочными. При этом ректальная температура крыс повышалась до 41,7 °С. Степень её повышения была неодинакова у разных животных, колеблясь от 4,7 °С до 5,2 °С (средний прирост – 5,0 °С). Эта стадия описывается в литературе как стадия «двигательного возбуждения» [58, 88, 102].

Дальнейшая общая гипертермия приводила к уменьшению интенсивности движений животных, которые становились замедленными и всё менее координированными. В этот момент ректальная температура крыс повышалась до 42,5 °С и выше. Прирост температуры был неодинаков у разных животных и колебался от 5,5 °С до 6,3 °С (средний прирост – 5,8 °С). По данным литературы, эта стадия называется «периодом дыхательного истощения» (общего коматозного состояния) [87] или «начальной стадией теплового удара» [26, 88, 108].

В период «разгара теплового удара» общее состояние животных было угнетено. Крысы почти не перемещались по термостату. При этом ректальная температура повышалась в среднем на 6,4 °С и составляла 43,2 °С (в среднем).

При дальнейшем пребывании в тепловой камере угнетенное состояние животных усугублялось, дыхание их становилось редким. Ректальная

температура повышалась до 43,6 °С (прирост в среднем на 6,7 °С), в результате чего некоторые животные быстро погибали. Вышеизложенная картина, по данным литературы, соответствовала «терминальной стадии теплового удара» [88, 108].

Кровь для исследований у экспериментальных животных забиралась непосредственно после воздействия высокой температуры на фоне наркотизации диэтиловым эфиром.

2.2.2 Методики моделирования однократного воздействия общей гипертермии различной интенсивности, отсроченного во времени

Все использованные в работе подопытные животные были подразделены на 16 групп: 8 контрольных групп, включающих по 10 животных, и 8 экспериментальных групп, каждая из которых состояла из 15 животных.

Для моделирования однократного воздействия гипертермии, отсроченного во времени, были определены две стадии: стадия «двигательного возбуждения» и стадия «разгара теплового удара». Выбор данных стадий был обусловлен необходимостью оценки реакций организма на различные по интенсивности гипертермические воздействия.

Экспериментальные животные помещались в тепловую камеру при температуре 45 °С на определённое время, в зависимости от конкретной стадии гипертермии, моделируемой в ходе эксперимента. Затем животные перемещались в клетки на 5, 12, 24, 48 часов при комнатной температуре (от 22 до 24 °С), после чего у них забиралась кровь для исследования.

В группах контроля животные находились как в термостате, так и в клетке при комнатной температуре на протяжении такого же времени, что и опытные.

2.2.3 Методики моделирования многократного воздействия общей гипертермии

Для оценки многократного воздействия общей гипертермии на систему гемостаза все использованные в экспериментах подопытные животные были

подразделены на 8 групп: 3 контрольные группы, включающие по 10 животных, и 3 экспериментальные группы, каждая из которых состояла из 10 животных.

Крысы, составившие опытные группы, подвергались ежедневному перегреванию до стадии двигательного возбуждения в воздушном термостате с температурой воздуха 45 °С соответственно в течение 7, 15 и 30 суток [58, 108]. В группах контроля животные находились в термостате при комнатной температуре на протяжении такого же времени, что и опытные.

2.2.4 Методика моделирования многократного воздействия общей гипертермии, отсроченного во времени

Использованные в эксперименте подопытные животные были разделены на 2 группы: 1 контрольная группа, включающая 10 животных, и 1 экспериментальная группа, состоящая из 10 животных.

Крысы в течение 30 суток подвергались ежедневному перегреванию в воздушном термостате с температурой воздуха 45 °С [58, 108] до стадии двигательного возбуждения, а затем через сутки после последней общей гипертермии производился забор крови для исследования.

2.3 Методы исследования системы гемостаза

Преаналитическому этапу исследования системы гемостаза было уделено особое внимание, ведь доля ошибок на этом этапе лабораторной диагностики, по данным литературы, может составлять довольно значимый процент: от 49 до 68% [34, 56]. Исходя из этого, осуществление забора крови, ее стабилизация и получение образцов плазмы производились с учетом международных стандартов по клинической лабораторной диагностике NCCLS: H21-A2 1991 [www.nccls.org].

Забор крови у крыс опытных и контрольных групп производился непосредственно после окончания экспериментального воздействия. Перед

забором крови для исследований предварительно животные наркотизировались диэтиловым эфиром.

Кровь для исследования забиралась в объеме 5-6 мл из печеночного синуса в полистироловый градуированный шприц, содержащий антикоагулянт. Согласно рекомендации Американского комитета стандартизации клинических лабораторий (NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), стандарт H21-A2 1991) [www.nccls.org], в качестве антикоагулянта использовался трехзамещенный 5,5-водный цитрат натрия в концентрации 3,8% (0,11 М). Кровь с антикоагулянтом смешивалась в соотношении 9:1. Центрифугирование крови производилось в закрытых полистироловых градуированных пробирках при комнатной температуре (18... 25 °С). После семиминутного центрифугирования при скорости 1000 об./мин (160 g) получали богатую тромбоцитами плазму. Далее часть ее использовали для оценки агрегационной способности тромбоцитов. Оставшуюся плазму подвергали пятнадцатиминутному центрифугированию при скорости 3000 об./мин (1200 g) [11, 15, 35]. В то же время проводился дополнительный визуальный контроль адекватности центрифугирования. Пробирки с плазмой, в которых образовывались сгустки, пена или примесь гемолизированных эритроцитов, выбраковывались. В итоге получали плазму, лишенную тромбоцитов, которую переносили при помощи автоматической пипетки в полистироловые градуированные пробирки. Она использовалась для оценки показателей коагуляционного гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем крови. Подготовленные образцы плазмы находились в работе не более 2-х часов после их получения [11].

Определение количества тромбоцитов проводилось при помощи гематологического анализатора «Drew3-РАС» (Великобритания). В качестве наборов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Методики по исследованию системы гемостаза выполнены в коагулометрическом варианте (двухканальный коагулометр «Минилаб» (Россия)). Определение уровня антитромбина III с

использованием хромогенных субстратов проводилось при помощи спектрофотометра СФ-46 (Россия) на длине волны 405 нм.

Запись тромбоэластограммы с использованием активатора «Start-tem» проводилась на аппарате RotemGamma (Германия).

После забора крови наркотизированные животные умерщвлялись методом цервикальной дислокации [137, 170].

2.3.1 Исследование тромбоцитарного звена гемостаза

а) На агрегометре «Viola» (Россия) проводилась запись агрегатограмм – определение времени достижения максимальной агрегации [111].

Для приготовления рабочего раствора АДФ из маточного использовалась схема разведения: 0,9 мл физиологического (0,9%) раствора хлорида натрия + 0,1 мл маточного раствора АДФ, т.е. концентрацией в соотношении 10:1.

Запись агрегатограмм проводили при смешивании 0,4 мл богатой плазмы и 0,05 мл рабочего раствора АДФ.

б) На гематологическом анализаторе «Drew3-PAC» (Великобритания) проводилось определение:

– количества тромбоцитов (PLT, $\times 10^9$ /л).

2.3.2 Коагуляционные тесты, позволяющие оценить состояние внутреннего пути коагуляционного гемостаза

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по J. Caenetal. (1968) с использованием частичного тромбопластина (кефалина) и «легкой» фракции каолина.

Тест АПТВ определяет общую коагуляционную активность бедной тромбоцитами плазмы крови в условиях стандартной контактной (каолин) и фосфолипидной (кефалин) активации. АПТВ оценивает участие факторов

внутреннего пути свертывания в образовании кровяной протромбиназы без влияния фосфолипидных мембран тромбоцитов. В основном чувствителен к дефектам свертывания и к избытку в плазме крови антикоагулянтов.

2.3.3 Коагуляционный тест, позволяющий оценить состояние внешнего пути активации коагуляционного гемостаза

Протромбиновое время свертывания цитратной, бедной тромбоцитами плазмы по Quick (1935) с тромбопластином фирмы «Технология-Стандарт» (Техпластин[™] (тромбопластин-кальциевая смесь из фосфолипидов мозга человека)), стандартизированным по международному индексу чувствительности (ISI =1,1-1,2). Активность рабочего раствора Техпластина[™], используемого в работе, при исследовании нормальной пулированной лиофилизированной плазмы крови человека составляла 11-12 секунд [11].

2.3.4 Коагуляционные тесты, позволяющие оценить конечный этап образования фибринового сгустка

а) Тромбиновое время по Biggs, Macfarlane (1962).

Активность рабочего раствора тромбина крови человека (6-8 ед. НИ), используемого в работе, при исследовании нормальной пулированной лиофилизированной плазмы крови человека составляла 15-19 секунд.

б) Орто-фенантролиновый тест по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

Тест основан на оценке времени появления в исследуемом образце бедной тромбоцитами цитратной плазмы, содержащей растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), хлопьев (зерен) фибрина после добавления к ней раствора орто-фенантролина. Орто-фенантролин способен вызывать паракоагуляцию, в результате склеивания (коагуляции) РФМК плазмы крови, в состав которых входят фибрин-мономер, дис-А-фибрин, фибриноген, а также продукты фибринолиза [11]. Тест является высокочувствительным и позволяет

количественно определять концентрацию растворимого фибрина и его мономеров в плазме.

Ортофенантролиновый тест способен выявить скрытую тромбинемиию и внутрисосудистое свертывание крови при увеличении в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) [77].

в) Содержание фибриногена регистрировалось в плазме хронометрическим методом по Clauss (1957 год) на коагулометре с использованием реагента – Тех-Фибриноген[™]. Тест определяет уровень только коагуляционно-активного фибриногена из всего плазменного пула крупномолекулярного белка.

2.3.5 Тесты, оценивающие состояние антикоагулянтного звена системы гемостаза

Определение количества (в процентах от нормы) антитромбина III в плазме крови на основе гидролиза хромогенного субстрата по В.А. Макарову и соавт. (2002) (Набор реагентов для определения количества антитромбина III – «ХромоТех[™]-Антитромбин»).

2.3.6 Тесты, позволяющие оценить состояние фибринолитической системы

Определение спонтанного эуглобулинового лизиса по Kowarzyk, Buluck (1954).

Подробное описание большинства перечисленных выше методов исследования приведено в справочном издании под редакцией В.П. Балуды и соавт. [10], в руководстве под редакцией З.С. Баркагана и А.П. Момота [11], в публикациях, указанных выше авторов, а также в инструкциях по применению диагностических наборов.

Все коагулологические исследования выполнены с использованием коммерческих наборов и реагентов для исследования системы гемостаза производства ООО фирмы «Технология-Стандарт» (Россия, г. Барнаул).

2.3.7 Интегральные методы оценки состояния системы гемостаза

а) Активационная тромбоэластография, выполняется на стабилизированной цитратом натрия цельной крови при добавлении к ней активатора (0,2 моль/л хлорид кальция) коагуляционных реакций.

б) Оценка полимеризации фибрин-мономера, предназначена для определения нарушений конечного этапа свертывания крови, связанных с замедлением или ускорением полимеризации фибрин-мономеров.

Подробное описание большинства перечисленных выше методов исследования приведено в справочном издании под редакцией А.П. Момота [11, 79], в публикациях, указанных выше авторов, а также в инструкциях по применению диагностических наборов.

2.4 Статистическая обработка экспериментальных данных

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке [30]. Используя полученные результаты, определяли показатели вариационного анализа: медиану выборки (Me), 25-й и 75-й процентиля выборки ($25\div 75$). При анализе имеющихся выборок данных использовали гипотезу нормальности распределения (критерий Шапиро-Уилка). Для расчета статистической значимости различий использовали непараметрический метод статистической обработки результатов исследования U-критерий Манна-Уитни. Для всех тестов статистически достоверными считались различия, уровень значимости которых отвечал условию $p < 0,05$.

Для обработки и хранения полученного экспериментального материала создавали базы данных с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2003. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ математической статистики Jmp Statistical Discovery v 5.1.2 и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, Oklahoma, США) на персональном компьютере. Графическая обработка данных производилась в программе SigmaPlot 9.0. и SmartDraw 7.01.

2.5 Показатели системы гемостаза у интактных крыс

Из исследований ряда авторов известно, что некоторые показатели гемостаза крыс отличаются от показателей, полученных на донорской человеческой плазме [28, 58]. Для получения референтных нормальных показателей было проведено исследование состояния системы гемостаза у группы интактных животных. Данная группа находилась на свободном пищевом рационе и не подвергалась каким-либо предварительным воздействиям. В интактную группу животных вошли случайным образом отобранные крысы-самцы линии Wistar общей численностью 35 особей.

Забор крови для исследований у данной группы животных производился после наркотизации диэтиловым эфиром в тех же дозировках, что и у опытных групп.

Кровь для исследования в объеме 5-6 мл получали путем забора из печеночного синуса в полистироловый шприц с широкой иглой, содержащий 0,11 М (3,8%) раствор цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1). Подготовка и отбор образцов плазмы крови для исследования производились по описанной ранее методике (см. п. 2.3). У всех животных исследовались показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, уровня антикоагулянтов и фибринолитической активности плазмы крови в том же объеме, что и у контрольных и опытных групп.

Полученные параметры системы гемостаза у группы интактных крыс (таблица 2) находились в пределах физиологической нормы и соответствовали литературным данным [117].

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у интактных крыс (n=35)

| Методы исследования | <i>Me</i> | 25÷75 |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 687,5 | 652,0 ÷ 711,5 |
| Агрегация, макс. знач. | 30,8 | 25,9 ÷ 35,9 |
| АПТВ, с | 16,7 | 16,1 ÷ 18,4 |
| Протромбиновое время, с | 22,7 | 20,5 ÷ 24,0 |
| Тромбиновое время, с | 28,4 | 25,9 ÷ 29,5 |
| ВПФМ, с | 57,7 | 53,8 ÷ 64,0 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 | 3,0 ÷ 3,0 |
| Фибриноген, г/л | 3,2 | 2,8 ÷ 3,2 |
| АТ III, % | 101,9 | 97,7 ÷ 103,7 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 810,0 | 740,0 ÷ 810,0 |

Примечание: *Me* – медиана выборки; 25÷75 – 25-й и 75-й процентиля выборки; * – признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Состояние системы гемостаза крыс при различном по продолжительности однократном общем перегревании

В научных трудах многих авторов имеются экспериментальные данные о влиянии различных режимов общего перегревания на системы организма, в том числе и систему гемостаза [8, 26, 89, 178]. Тем не менее, информации, характеризующей изменения состояния системы гемостаза у экспериментальных животных по мере развития стадий перегревания, регистрируемых в диапазоне их ректальной температуры от 39,5 °С до 43,6 °С, крайне мало.

Более того, до настоящего времени остается открытым вопрос о времени и условиях перехода от состояния эустресса к дистрессу в ходе однократного общего гипертермического воздействия. В ряде работ имеется описание условий такого перехода со стороны системы гемостаза при однократном стрессорном воздействии [1, 117, 120]. Однако применительно к воздействию именно гипертермии такие работы на данный момент отсутствуют.

Исходя из вышеизложенного, задачей экспериментов, материалы которых представлены в настоящей главе, было исследование нарастающего по продолжительности влияния однократного воздействия гипертермии на состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, уровня антикоагулянтов и активности фибринолитической системы у крыс линии Wistar. Для этого было проведено 10 серий экспериментов.

3.1.1 Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 39,5 °С (стадия «безразличия»)

В первой серии описываемого блока экспериментов крысы подвергались однократному воздействию гипертермии в термостате при 45 °С в среднем в течение 11 минут.

Время экспозиции лабораторных животных было обусловлено завершением к указанному времени первой стадии общего перегревания – «стадии безразличия» [23]. Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры 39,5 °С при действии однократной гипертермической нагрузки представлены в таблице 3.

Как следует из результатов, приведенных в таблице 3, у экспериментальных животных наблюдалось угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, что подтверждалось снижением количества тромбоцитов на 6% ($p < 0,001$) и их агрегационной активности – на 21% ($p < 0,001$).

АПТВ, оценивающее внутренний путь свертывания в условиях стандартной контактной (каолином) и максимальной фосфолипидной (кефалином) активации, сокращалось в опытной группе на 8% ($p < 0,001$).

Тромбиновое время, оценивающее конечный этап коагуляционного гемостаза, увеличивалось в опытной группе на 17% ($p < 0,001$).

Данные, регистрируемые в ходе коагулологических исследований, подтверждались результатами тромбоэластографии (ТЭГ). ТЭГ является интегральным методом, основанным на оценке состояния системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств сгустка и демонстрирующим результат взаимодействия коагуляционного каскада, тромбоцитов, противосвертывающих механизмов и системы фибринолиза. По данным тромбоэластографии в результате экспериментов отмечалось укорочение времени коагуляции (СТ) на 52% ($p < 0,001$), а также регистрировалось снижение максимальной амплитуды ТЭГ (МСФ) на 9% ($p < 0,001$).

Показатели системы гемостаза крыс при однократной 11-минутной общей гипертермии по достижении ректальной температуры 39,5 °С

(стадия «безразличия»)

| Методы исследования | Контроль (n=15) | Опыт (n=17) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 530,0 [522,0÷539,0] | 493,0 [477,0÷500,0] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 30,2 [28,7÷31,1] | 24,8 [22,8÷24,8] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,1 [15,8÷17,0] | 15,2 [14,8÷15,6] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,4 [20,8÷21,5] | 22,3 [20,0÷ 22,9] | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 29,0 [28,8÷29,2] | 35,6 [32,7÷35,9] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 58,4 [54,6÷65,0] | 54,5 [50,2÷55,8] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,7÷2,9] | 3,2 [3,1÷3,3] | <0,001 |
| АТ III, % | 99,3 [95,1÷101,3] | 92,3 [90,0÷95,1] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 510,0 [510,0÷540,0] | 735,0 [712,5÷750,0] | <0,01 |
| СТ, с | 351,0 [346,3÷354,8] | 167,0 [165,3÷172,5] | <0,001 |
| α ° | 67,0 [66,3÷68,8] | 73,0 [72,0÷74,0] | <0,001 |
| CFT, с | 122,0 [120,5÷123,5] | 83,0 [82,3÷83,8] | <0,001 |
| MCF, мм | 67,0 [66,3÷67,8] | 61,0 [58,5÷63,0] | <0,001 |
| ML, % | 1,0 [0,8÷1,0] | 2,0 [1,8÷2,3] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Уровень фибриногена после 11-минутного гипертермического воздействия повышался на 22% ($p < 0,001$).

Наиболее выраженные изменения были зарегистрированы со стороны фибринолитической системы плазмы крови. Исследование времени лизиса эуглобулинового сгустка выявляло его удлинение на 39% ($p < 0,01$). Изменений во времени полимеризации фибрин-мономеров, уровня РФМК и антитромбина III зарегистрировано не было.

В качестве примера интегральных изменений со стороны системы гемостаза, зарегистрированных при описываемом воздействии, представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 1) и опытной (рисунок 2) групп.

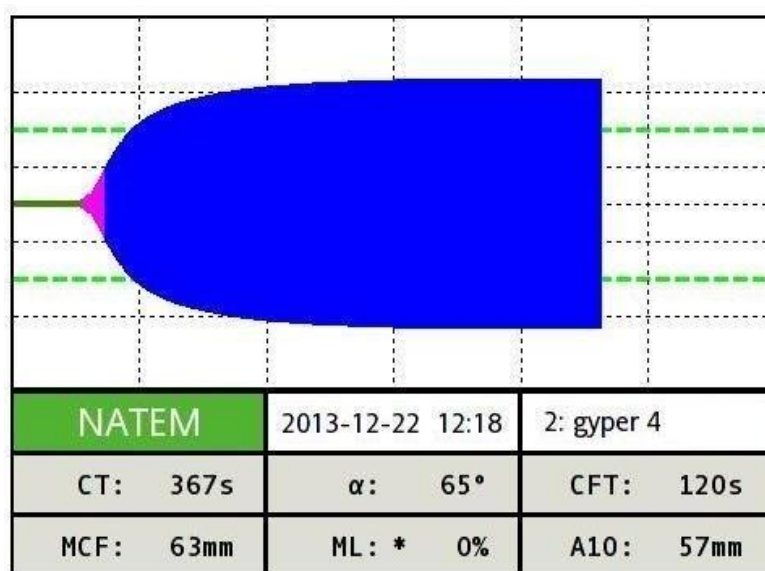


Рисунок 1. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 4), зарегистрированная сразу по завершении однократной экспозиции при комнатной температуре в течение 11 минут

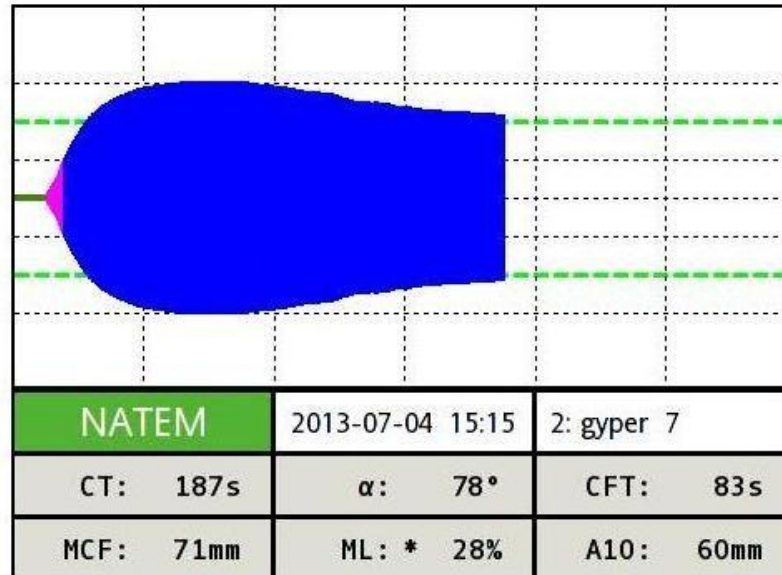


Рисунок 2. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 7), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры 39,5 °С под действием однократной гипертермической нагрузки в течение 11 минут

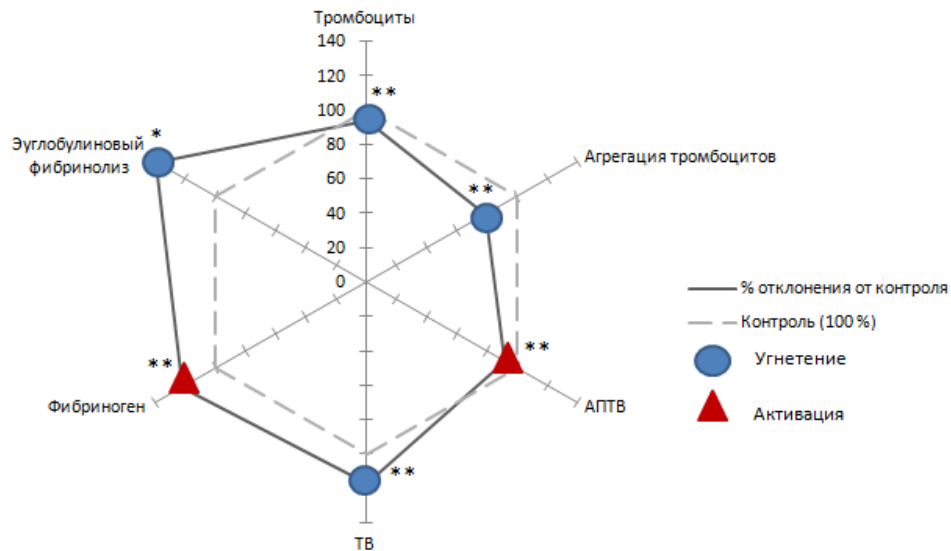


Рисунок 3. Показатели системы гемостаза крыс по достижении ректальной температуры 39,5 °С (стадия «безразличия»)

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, гипертермическое воздействие на экспериментальных животных в течение 11 минут приводило к угнетению сосудисто-

тромбоцитарного звена гемостаза, активации внутреннего звена и конечного этапа свертывания плазмы крови, повышению количества фибриногена и угнетению активности фибринолитической системы крови.

3.1.2 Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Для достижения «стадии двигательного возбуждения» требовалось экспозиционирование лабораторных животных в термостате при 45 °С в среднем в течение 19 минут. Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры 41,7 °С при действии однократной гипертермической нагрузки представлены в таблице 4.

Из представленных в таблице 4 данных видно, что гипертермическое воздействие в течение 19 минут приводило к значимым изменениям в системе гемостаза у группы опытных животных.

Так, описываемое воздействие сопровождалось снижением количества тромбоцитов на 9% ($p < 0,001$) и повышением их агрегационной функции – на 34% ($p < 0,001$).

Со стороны свёртывающей системы наблюдалась активация внутреннего механизма образования протромбиназы, на что указывало укорочение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) на 36% ($p < 0,001$), а также укорочение одного из показателей ТЭГ – СТ на 74% ($p < 0,001$).

Показатели системы гемостаза крыс при однократной 19-минутной общей гипертермии по достижении ректальной температуры 41,7 °С
(стадии «двигательного возбуждения»)

| Методы исследования | Контроль (n=15) | Опыт (n=17) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 535,0 [523,0÷550,3] | 489,0 [476,0÷493,5] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 30,8 [29,5÷39,7] | 45,2 [42,6÷49,7] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,2 [15,5÷16,5] | 10,8 [9,0÷11,1] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 22,1 [21,5÷22,1] | 20,7 [18,2÷ 21,4] | <0,01 |
| Тромбиновое время, с | 29,9 [28,9÷31,2] | 25,5 [23,7÷26,0] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 56,7 [54,2÷65,0] | 51,6 [50,5÷55,0] | <0,01 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 7,4 [6,3÷7,4] | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,4÷3,0] | 3,4 [3,0÷3,9] | <0,001 |
| АТ III, % | 99,6 [96,7÷101,0] | 90,1 [87,4÷92,5] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 525,0 [510,0÷540,0] | 690,0 [690,0÷750,0] | <0,001 |
| СТ, с | 272,0 [258,0÷276,8] | 70,0 [67,8÷72,3] | <0,001 |
| α ° | 67,0 [65,5÷67,8] | 79,0 [76,8÷82,0] | <0,001 |
| СФТ, с | 124,0 [116,3÷126,8] | 69,0 [66,3÷71,8] | <0,001 |
| МСФ, мм | 59,0 [58,0÷60,0] | 74,0 [72,3÷75,8] | <0,001 |
| ML, % | 0,0[0,0÷0,8] | 0,0[0,0÷0,8] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; СФТ – время образования сгустка; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; ML – максимальный лизис.

На внешнем пути активации свёртывания в опытной группе происходило укорочение протромбинового времени на 8% ($p < 0,01$), тромбинового времени – на 17% ($p < 0,001$) и времени полимеризации фибрин-мономеров – на 14% ($p < 0,01$). По результатам тромбоэластограммы также было зарегистрировано укорочение времени CFT – на 44% ($p < 0,001$), на фоне повышения α° на 18% ($p < 0,001$) и максимальной амплитуды ТЭГ MCF на 25% ($p < 0,001$).

Крайне важным признаком формирования у лабораторных животных дизадаптивных проявлений со стороны системы гемостаза являлось увеличение содержания РФМК на 120% ($p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о возникновении в крови состояния тромбинемии, обусловленной появлением высоких концентраций в плазме крови активных молекул тромбина.

Кроме того, наблюдалось повышение уровня фибриногена на 22% ($p < 0,001$), снижение уровня антитромбина III на 8% ($p < 0,001$) и угнетение фибринолитической системы крови на 36% ($p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 4) и опытной (рисунок 5) групп.

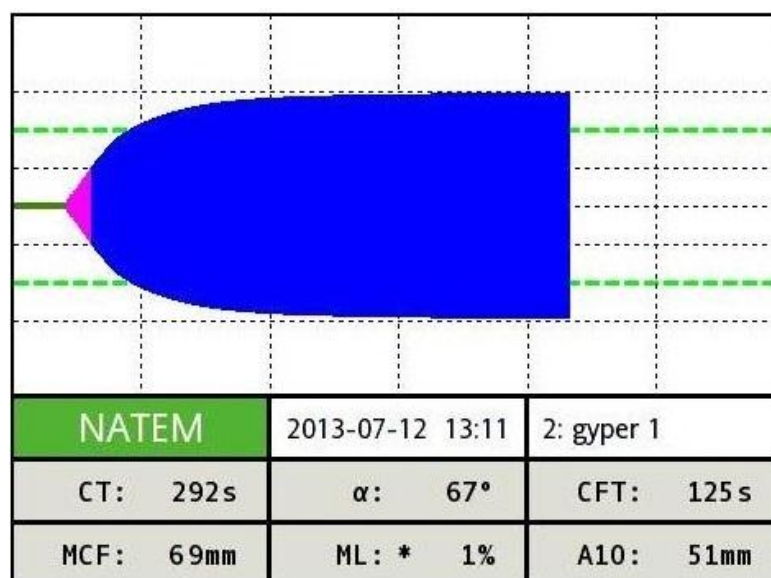


Рисунок 4. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 1), зарегистрированная сразу по завершении однократной экспозиции при комнатной температуре в течение 19 минут

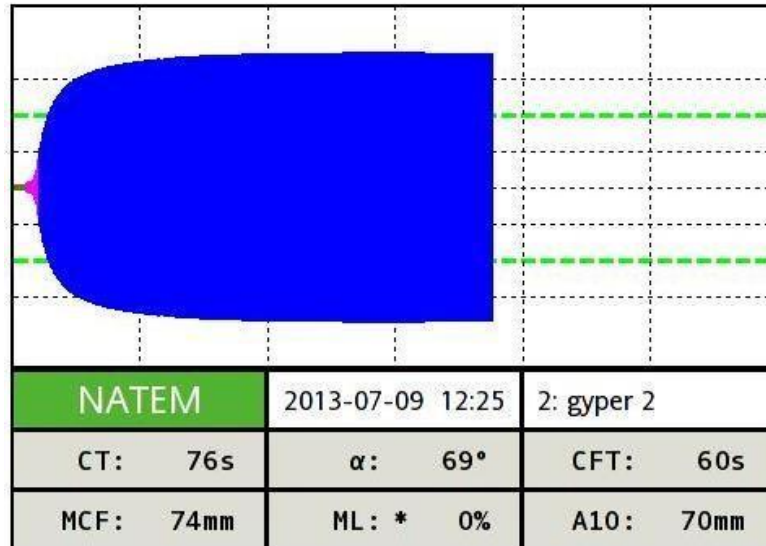


Рисунок 5. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 3), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры 41,7 °С под действием однократной гипертермической нагрузки в течение 19 минут

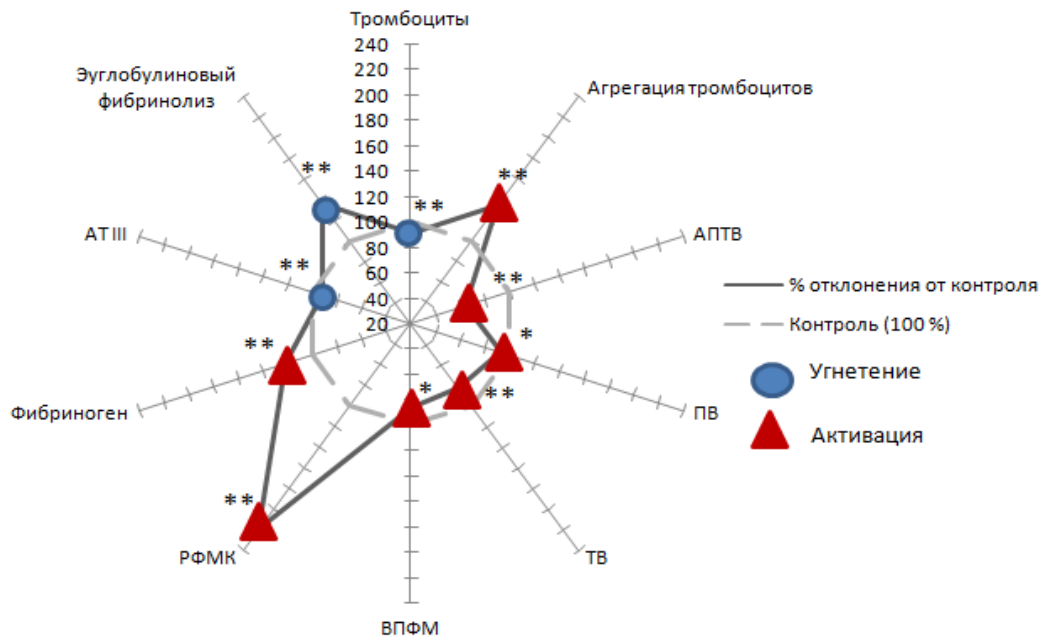


Рисунок 6. Показатели системы гемостаза крыс по достижении ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, 19-минутное гипертермическое воздействие способно смещать гемостатический потенциал крови крыс в сторону значительной гиперкоагуляции с появлением признаков внутрисосудистого тромбообразования, не компенсированных активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем. На развитие данной картины указывал рост агрегационной активности тромбоцитов, а также гиперкоагуляция на всех этапах каскада гемостаза, увеличение уровня РФМК, снижение уровня основного антикоагулянта и угнетение фибринолиза. Данная совокупность признаков укладывается в классическую картину тромботической готовности [79]. Резкое смещение гемостатического потенциала в сторону тромбинемии может быть расценено как дистрессорный ответ на однократное общее гипертермическое воздействие со стороны системы гемостаза.

3.1.3 Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 42,5 °С (стадия «начала теплового удара»)

Следующая серия экспериментов была выполнена для изучения состояния системы тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза при более длительном однократном воздействии гипертермии на организм животных, позволяющем зарегистрировать развитие следующей стадии общего перегревания.

Стадия «начала теплового удара» наступала в результате экспозиционирования лабораторных животных в термостате при 45 °С в среднем в течение 28 минут. Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры 42,5 °С при действии однократной гипертермической нагрузки представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, у крыс опытной группы по сравнению с контролем происходило снижение количества тромбоцитов на 11% ($p < 0,001$) и повышение их агрегационной активности на 55% ($p < 0,001$).

Со стороны внутреннего пути регистрировалось укорочение АПТВ на 13% ($p < 0,01$), угнетение на внешнем пути коагуляционного гемостаза – на 6% ($p < 0,01$) и активация конечного этапа свёртывания – на 12% ($p < 0,01$).

Показатели системы гемостаза крыс при однократной 28-минутной общей гипертермии по достижении ректальной температуры 42,5 °С
(стадия «начала теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=15) | Опыт (n=17) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 539,0 [525,0÷556,0] | 483,1 [463,5÷498,0] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 30,2 [29,3÷31,1] | 48,1 [43,2÷53,2] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,3 [16,2÷16,9] | 13,4 [13,4÷16,3] | <0,01 |
| Протромбиновое время, с | 21,3 [20,6÷21,3] | 22,7 [21,3÷ 23,9] | <0,01 |
| Тромбиновое время, с | 30,9 [29,2÷31,2] | 28,2 [25,4÷31,9] | <0,01 |
| ВПФМ, с | 54,5 [51,3÷64,5] | 54,6 [51,4÷65,1] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,6÷2,9] | 2,7 [2,5÷2,8] | >0,05 |
| АТ III, % | 97,3 [94,0÷99,8] | 100,3 [100,3÷107,3] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 540,0 [540,0÷540,0] | 330,0 [330,0÷330,0] | <0,001 |
| СТ, с | 423,0 [416,0÷441,3] | 229,0 [227,3÷230,5] | <0,001 |
| α ° | 68,0 [65,5÷67,8] | 77,0 [70,3÷77,8] | <0,01 |
| СФТ, с | 111,0 [106,5÷123,3] | 64,0 [61,3÷66,3] | <0,001 |
| МСФ, мм | 62,0 [60,5÷63,8] | 69,0 [67,3÷71,3] | <0,01 |
| ML, % | 2,0[0,0÷2,8] | 2,0[0,0÷2,0] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

По данным тромбоэластограммы также было зафиксировано укорочение показателей CFT на 42% ($p < 0,001$) и повышение α° на 13% ($p < 0,01$), MCF – на 11% ($p < 0,01$).

Фибринолитическая активность плазмы крови снижалась на 37% ($p < 0,001$).

Изменений времени полимеризации фибрин-мономеров, уровня РФМК, фибриногена и АТIII не отмечалось.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 7) и опытной (рисунок 8) групп.

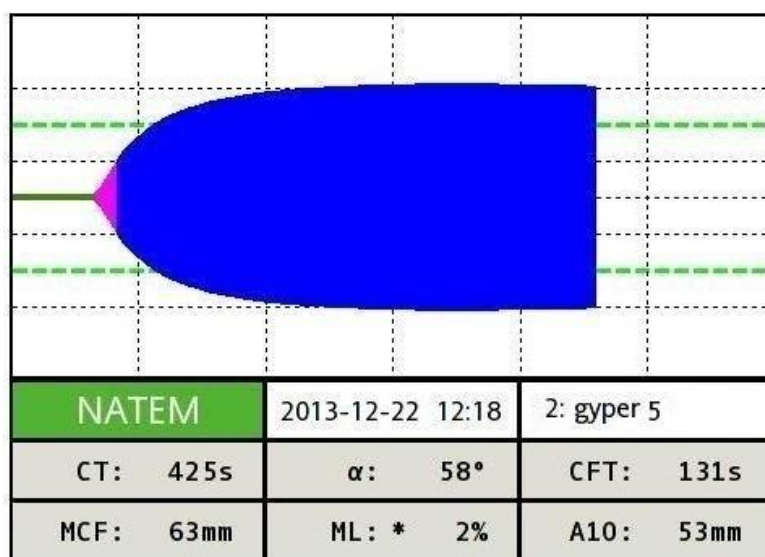


Рисунок 7. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 5), зарегистрированная сразу по завершении однократной экспозиции при комнатной температуре в течение 28 минут

Таким образом, гипертермическое воздействие на экспериментальных животных в течение 28-минут приводило к снижению количества тромбоцитов, повышению их агрегационной функции, гиперкоагуляции по внутреннему и гипокоагуляции по внешнему пути активации плазменного гемостаза, сопровождающейся гиперкоагуляцией на конечных этапах свертывания. Кроме того, отмечалось повышение уровня антитромбина III и активация фибринолитической системы крови.

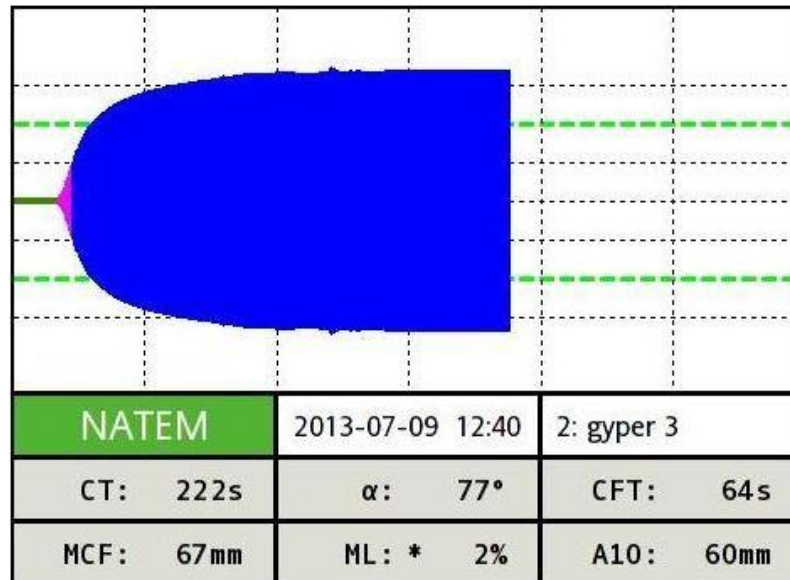


Рисунок 8. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 3), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры 42,5 °С под действием однократной гипертермической нагрузки в течение 28 минут

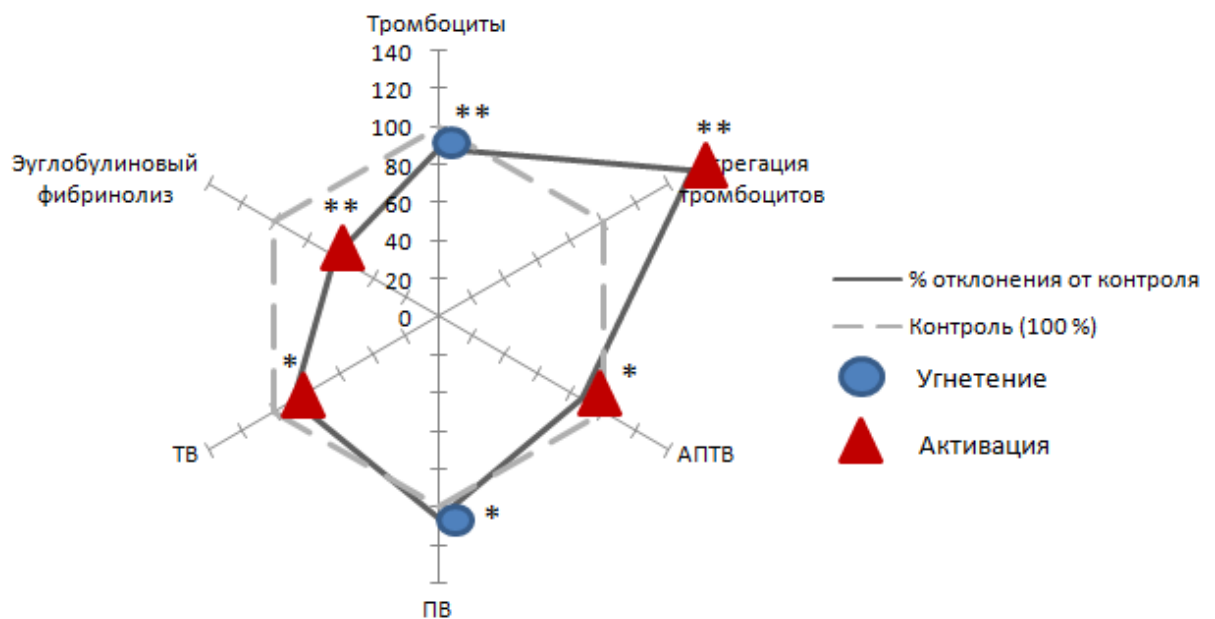


Рисунок 9. Показатели системы гемостаза крыс по достижении ректальной температуры 42,5 °С (стадия «начала теплового удара»)

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

3.1.4 Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Для достижения стадии «разгара теплового удара» было необходимо осуществлять экспозиционирование лабораторных животных в термостате при 45 °С в среднем в течение 33 минут. Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры 43,2 °С при действии однократной гипертермической нагрузки представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, у экспериментальных животных со стороны тромбоцитарного звена гемостаза после однократного гипертермического воздействия в течение 33 минут выявлялось снижение количества тромбоцитов на 11% ($p < 0,01$) и снижение их агрегационной активности на 51% ($p < 0,001$).

Изменений протромбинового времени свёртывания, отражающего состояние внешнего пути коагуляционного гемостаза, не отмечалось.

По завершении эксперимента было зарегистрировано угнетение конечного пути коагуляционного гемостаза, что подтверждалось удлинением тромбинового времени свёртывания на 48% ($p < 0,001$), а также укорочением показателя α на 17% ($p < 0,001$) и повышением CFT на 78% ($p < 0,001$) по данным ТЭГ.

Кроме того, отмечалось удлинение времени полимеризации фибриномономеров на 26% ($p < 0,01$).

При этом уровень фибриногена снижался на 11% ($p < 0,01$).

Достоверных изменений уровня РФМК, а также антикоагулянтной активности зарегистрировано не было.

Тем не менее, активность фибринолитической системы повышалась на 17% ($p < 0,001$).

Показатели системы гемостаза крыс при однократной 33-минутной общей гипертермии по достижении ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=15) | Опыт (n=17) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 535,5 [525,3÷553,3] | 504,0 [463,0÷528,0] | <0,01 |
| Агрегация, макс. знач. | 25,6 [25,6÷28,5] | 14,5 [13,8÷14,5] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,2 [15,0÷16,5] | 15,5 [14,7÷15,7] | >0,05 |
| Протромбиновое время, с | 22,9 [22,1÷23,5] | 22,4 [22,0÷23,9] | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 30,9 [29,2÷31,2] | 46,1 [45,5÷49,9] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 56,7 [55,4÷63,6] | 72,2 [69,1÷76,5] | <0,001 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,5÷2,9] | 2,5 [2,4÷2,6] | <0,01 |
| АТ III, % | 96,9 [93,9÷99,8] | 101,6 [97,8÷106,3] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 540,0 [510,0÷540,0] | 450,0 [450,0÷480,0] | <0,001 |
| СТ, с | 249,0 [243,8÷254,8] | 154,0 [150,0÷157,8] | <0,001 |
| α ° | 69,0 [67,3÷69,0] | 57,0 [54,5÷57,8] | <0,001 |
| СFT, с | 121,0 [112,8÷125,5] | 215,0 [211,8÷217,5] | <0,001 |
| МСF, мм | 65,0 [63,5÷66,8] | 61,0 [58,8÷62,5] | >0,05 |
| ML, % | 1,0[0,0÷1,0] | 0,0[0,0÷0,8] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСF – максимальная амплитуда ТЭГ; СFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Ниже в качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 10) и опытной (рисунок 11) групп.

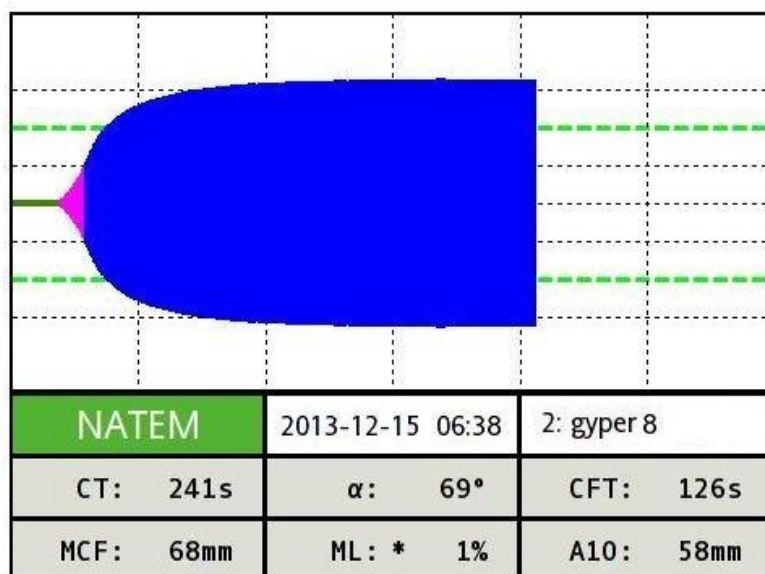


Рисунок 10. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 8), зарегистрированная сразу по завершении однократной экспозиции при комнатной температуре в течение 33 минут

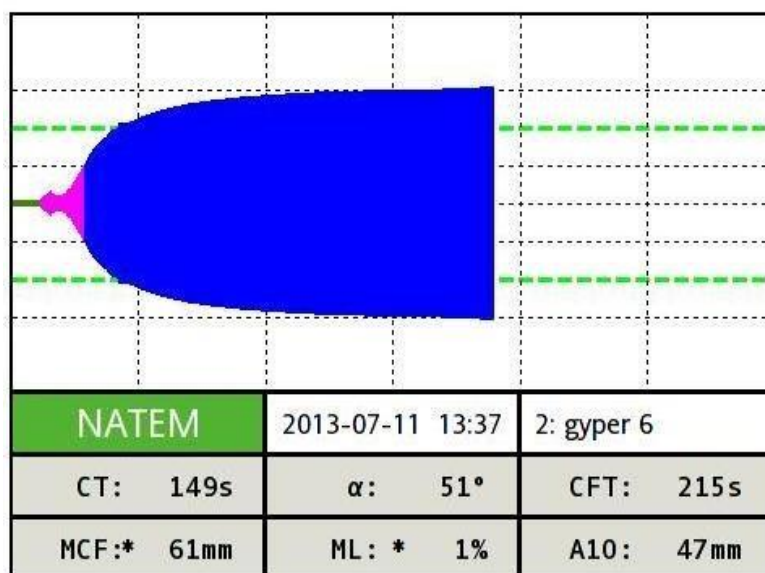


Рисунок 11. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 6), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры 43,2 °С под действием однократной гипертермической нагрузки в течение 33 минут

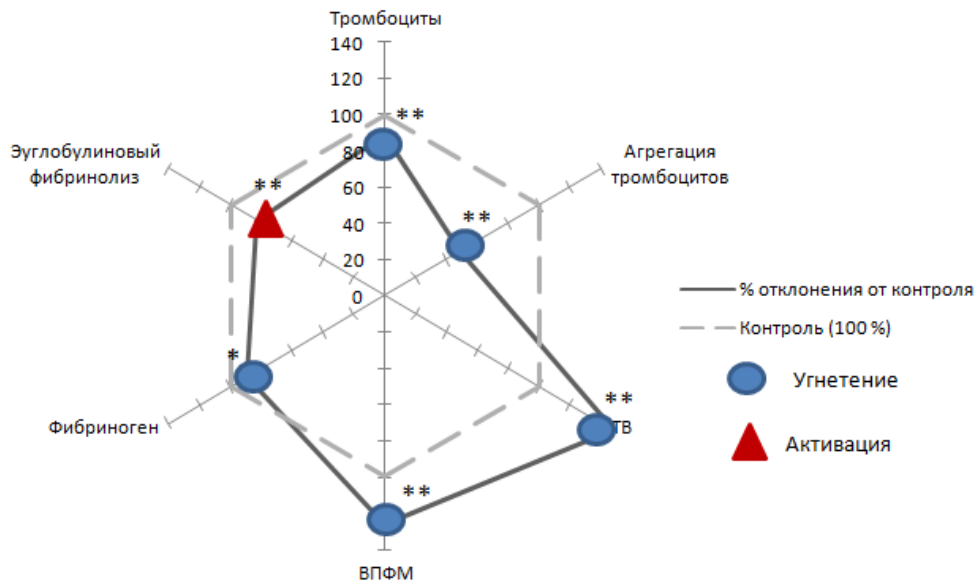


Рисунок 12. Показатели системы гемостаза крыс по достижении ректальной температуры 43,2 °C (стадия «разгара теплового удара»)

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, 33-минутное гипертермическое воздействие на экспериментальных животных приводило к угнетению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы.

3.1.5 Состояние системы гемостаза при достижении ректальной температуры 43,6 °C («терминальная стадия теплового удара»)

«Терминальная стадия теплового удара» наступала в результате экспозиционирования лабораторных животных в термостате при 45 °C в среднем в течение 36 минут. Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по достижении ректальной температуры 43,6 °C при действии однократной гипертермической нагрузки представлены в таблице 7.

Показатели системы гемостаза крыс при однократной 36-минутной общей гипертермии по достижении ректальной температуры 43,6 °С
(«терминальная стадия теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=15) | Опыт (n=17) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 551,5 [543,3÷561,5] | 465,0 [445,0÷494,0] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 26,4 [25,6÷28,3] | 10,2 [9,4÷15,8] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,2 [14,5÷16,5] | 17,0 [16,2 ÷19,8] | <0,01 |
| Протромбиновое время, с | 22,4 [22,0÷23,4] | 29,1 [27,4÷ 30,4] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 30,9 [29,2÷31,2] | 49,4 [46,8÷58,8] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 55,7 [53,1÷65,3] | 134,0 [111,0÷164,0] | <0,001 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,6÷2,9] | 2,2 [2,1÷2,6] | <0,001 |
| АТ III, % | 98,1 [95,3÷101,4] | 95,3 [92,7÷99,7] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 570,0 [457,5÷570,0] | 690,0 [690,0÷720,0] | <0,001 |
| СТ, с | 218,0 [216,3÷221,8] | 279,0 [270,5÷282,5] | <0,001 |
| α ° | 68,0 [67,3÷68,8] | 59,0 [57,3÷61,5] | <0,001 |
| СФТ, с | 115,0 [111,8÷115,8] | 175,0 [169,0÷180,5] | <0,001 |
| МСФ, мм | 62,0 [61,3÷63,5] | 61,0 [59,5÷62,5] | >0,05 |
| ML, % | 0,0[0,0÷0,8] | 0,0[0,0÷0,8] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Как видно из таблицы 7, у крыс опытной группы по сравнению с контролем агрегационная способность тромбоцитов снижалась на 63% ($p<0,001$), достоверных же изменений количества тромбоцитов зарегистрировано не было.

По внутреннему пути коагуляционного гемостаза отмечалось удлинение АПТВ на 10% ($p < 0,01$), а также удлинение времени коагуляции СТ на 28% ($p < 0,001$).

Протромбиновое время, оценивающее внешний путь коагуляционного гемостаза, удлинялось в опытной группе на 24% ($p < 0,001$).

В ходе эксперимента отмечалось угнетение конечного пути свёртывания, что подтверждалось удлинением тромбинового времени свёртывания на 53% ($p < 0,001$) и существенным удлинением времени полимеризации фибрин-мономеров в опытной группе крыс на 116% ($p < 0,001$). По данным тромбоэластограммы было зарегистрировано удлинение CFT на 52% ($p < 0,001$) и укорочение α° на 13% ($p < 0,001$).

Уровень фибриногена после 36-минутного гипертермического воздействия снижался на 24% ($p < 0,001$).

Исследование времени лизиса эуглобулинового сгустка выявляло его удлинение на 24% ($p < 0,001$).

Со стороны уровня антикоагулянтов крови РФМК изменений обнаружено не было.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 13) и опытной (рисунок 14) групп.

Из представленных данных следует, что 36-минутное гипертермическое воздействие сопровождалось снижением агрегационной функции тромбоцитов, гипокоагуляцией по внутреннему и внешнему путям свертывания и на конечном его этапе. Кроме того, отмечалось угнетение фибринолитической системы крови.

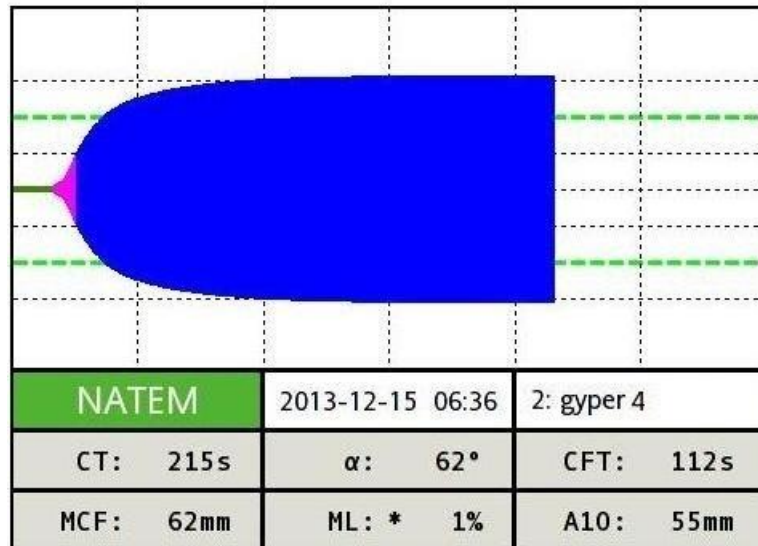


Рисунок 13. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 4), зарегистрированная сразу по завершении однократной экспозиции при комнатной температуре в течение 36 минут

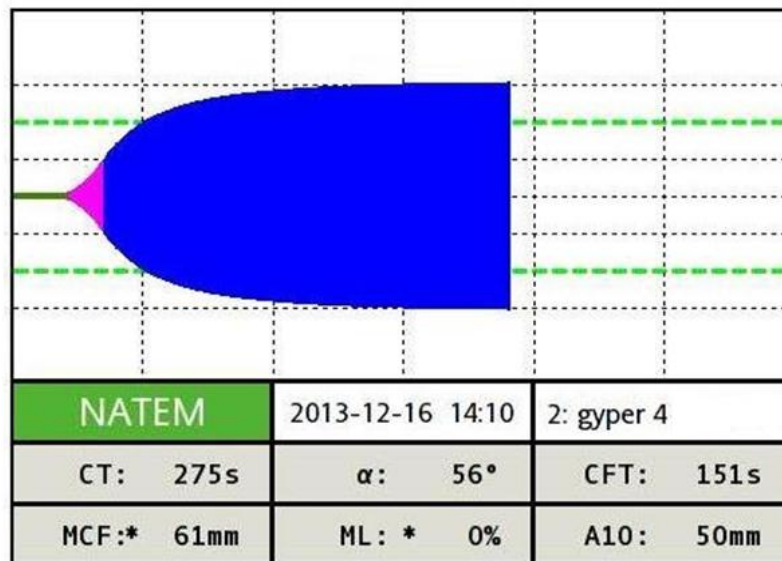


Рисунок 14. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 4), зарегистрированная сразу по достижении ректальной температуры 43,6 °С под действием однократной гипертермической нагрузки в течение 36 минут

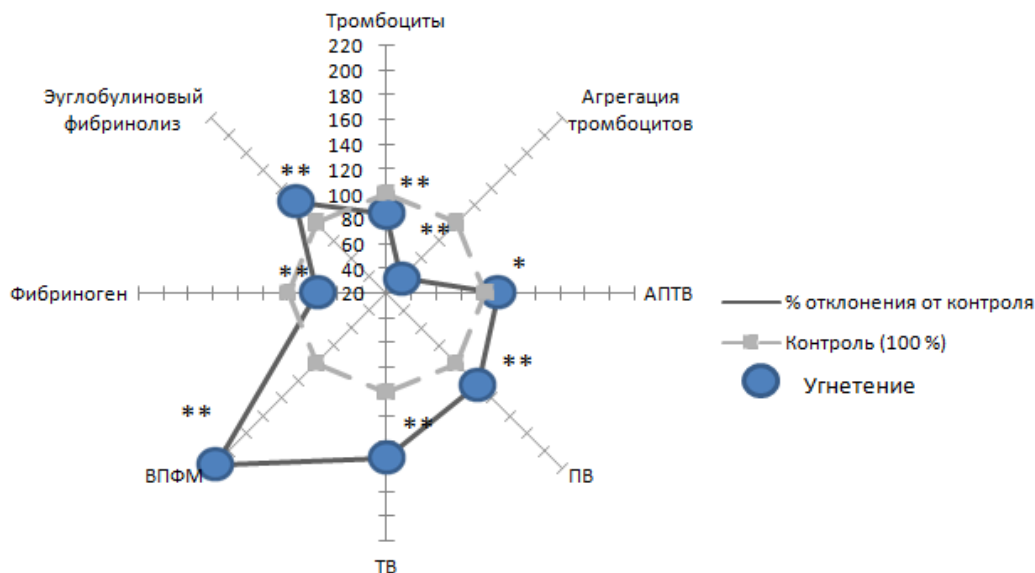


Рисунок 15. Показатели системы гемостаза крыс по достижении ректальной температуры 43,6 °С («терминальная стадия теплового удара»)

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

3.1.6 Показатели системы гемостаза при действии однократных гипертермических нагрузок разной продолжительности

В ходе экспериментов, описанных в настоящей главе, были последовательно оценены различные показатели системы гемостаза по мере увеличения продолжительности однократного гипертермического воздействия. Для выявления закономерностей развития определенных состояний системы гемостаза, развивающихся по мере достижения тех или иных стадий общего перегревания, ниже представлены гистограммы, отражающие динамику изменения наиболее существенных показателей коагулограммы (длительность ВПФМ, уровень РФМК, содержание антикоагулянтов и активность фибринолитической системы крови).

Динамика изменения времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов (ВПФМ) плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 16. На стадиях «безразличия» и «двигательного возбуждения»

отмечалось снижение ВПФМ, однако, начиная со стадии «разгара теплового удара» и в «терминальную стадию теплового удара», происходило увеличение длительности ВПФМ. При этом в терминальной стадии перегревания время полимеризации отличалось от предыдущей в 1,8 раза, что можно охарактеризовать как одно из проявлений срыва в механизмах поддержания гемостатического баланса в организме животных.

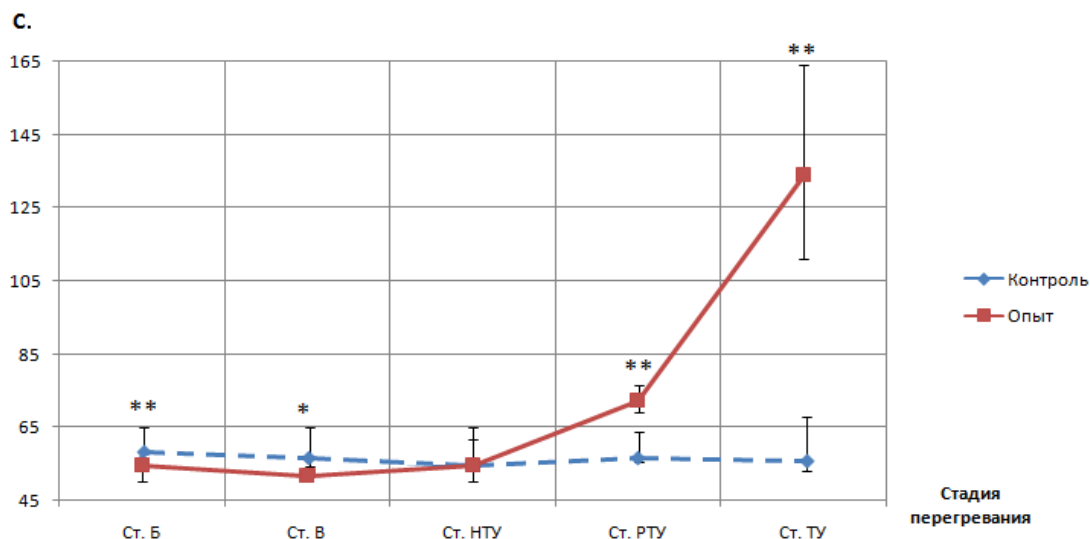


Рисунок 16. ВПФМ при различном по продолжительности однократном общем перегревании

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Динамика изменений концентрации РФМК плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 17.

При достижении «стадии двигательного возбуждения» происходило резкое увеличение концентрации РФМК по сравнению с начальной стадией. Однако в последующем, начиная со стадии «начала теплового удара» и вплоть до терминальной, изменений уровня РФМК зарегистрировано не было.

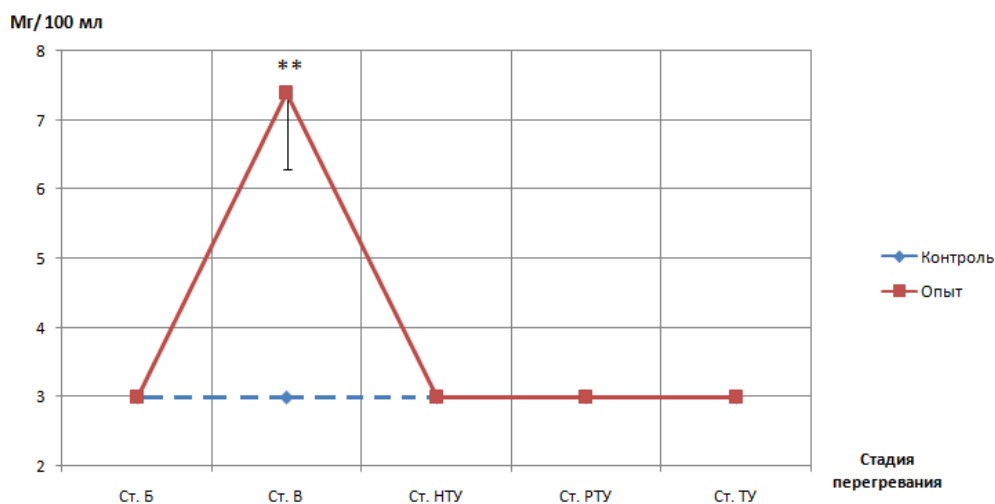


Рисунок 17. Уровень РФМК при различном по продолжительности однократном общем перегревании

Примечание: Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Динамика антикоагулянтной активности плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 18.

На «стадии двигательного возбуждения» происходило снижение антикоагулянтной активности крови, которое в последующем сменялось её повышением на стадии «начала теплового удара».

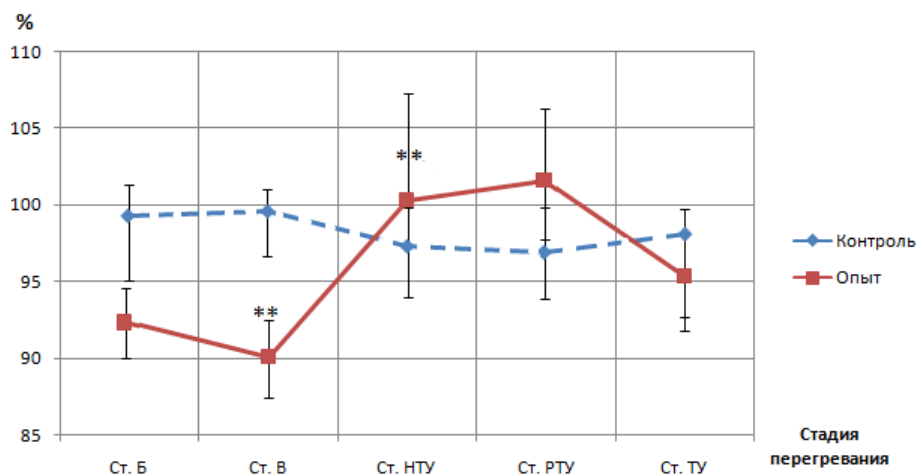


Рисунок 18. Активность антитромбина III при различном по продолжительности однократном общем перегревании

Примечание: Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Динамика изменения активности фибринолитической системы плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 19.

На начальных уровнях гипертермии (в стадию «безразличия» и стадию «двигательного возбуждения») отмечалось угнетение фибринолитической системы крови. Однако в стадию «начала теплового удара» и стадию «разгара теплового удара» регистрировалась активация фибринолиза. При этом в «терминальную стадию» (теплового удара) было зафиксировано угнетение фибринолитической активности крови.

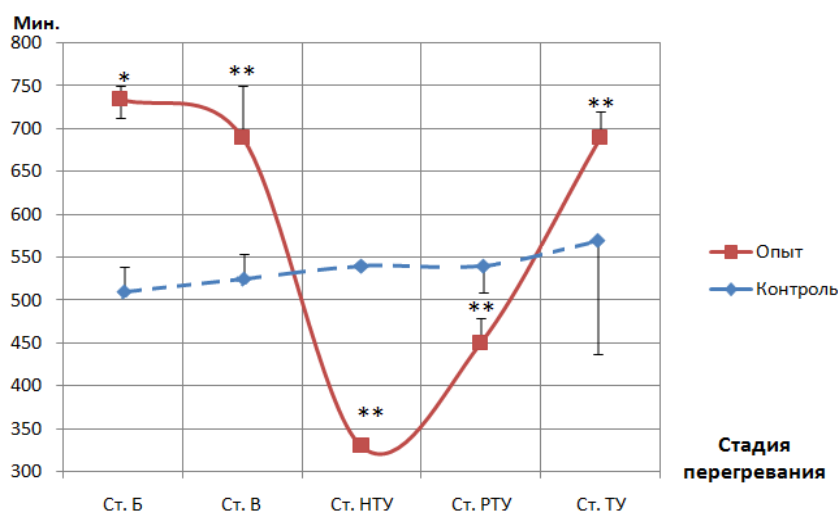


Рисунок 19. Фибринолитическая активность при различном по продолжительности однократном общем перегревании

Примечание: Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что система гемостаза отвечает на однократное общее перегревание организма разнонаправленно, в зависимости от длительности гипертермии и достигнутого уровня ректальной температуры животных. 11-минутное однократное гипертермическое воздействие, приводившее к повышению температуры ядра до $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (стадия «безразличия»), практически не вызывает изменений в системе гемостаза. При этом стоит отметить, что 19-минутное перегревание, при котором регистрировалась ректальная температура, равная $41,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (стадия «двигательного

возбуждения»), уже сопровождается выраженными изменениями в системе гемостаза, вплоть до развития состояния тромботической готовности.

Состояние системы гемостаза, регистрируемое на 28-й (температура ядра 42,5 °С) и 33-й минутах (температура ядра 43,2 °С) (стадия «начала теплового удара» и стадия «разгара теплового удара» соответственно), можно охарактеризовать как переходный период от выраженной гиперкоагуляции, сопровождающейся признаками тромботической готовности, к гипокоагуляции, обусловленной нарастающим гипертермическим воздействием на систему гемостаза.

Зарегистрированная на предыдущих стадиях общего перегревания нарастающая тенденция к гипокоагуляционным сдвигам в системе гемостаза, на «терминальной стадии теплового удара», что соответствовало ректальной температуре 43,6 °С (36-минутное перегревание), приводила гемостазиологический потенциал плазмы крови экспериментальных животных к выраженному смещению в сторону гипокоагуляции, сопровождавшейся существенным угнетением фибринолиза.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что на протяжении первых 11-ти минут однократного общего гипертермического воздействия регистрировалась эустрессорная реакция со стороны системы гемостаза, при которой организм ещё способен адекватно адаптироваться к изменяющимся температурным условиям среды. Такая реакция со стороны системы гемостаза соответствует стадии «безразличия».

Однако при дальнейшем увеличении времени однократного общего перегревания организма (начиная со стадии «двигательного возбуждения») отмечается переход состояния эустресса в дистресс, что сопровождается нарушением адекватного реагирования на стрессорное, а именно гипертермическое воздействие, сопровождающееся сначала развитием состояния тромботической готовности, впоследствии сменяющимся выраженным угнетением как свертывания, так и фибринолиза.

3.2 Состояние системы гемостаза крыс по окончании однократного общего гипертермического воздействия

Предыдущая глава диссертации была посвящена исследованию состояния системы гемостаза сразу по завершении однократного общего гипертермического воздействия. Не менее значимый интерес представляет контроль за реакцией системы гемостаза на протяжении первых 2-х суток после однократного общего перегревания. В ходе экспериментов, описанных в п. 3.1, были выявлены фазные изменения системы гемостаза в остром эксперименте. В то же время в ряде научных работ описаны изменения в функционировании различных систем организма по истечении определенного времени после окончания воздействия однократной общей гипертермии [12, 53]. Исходя из этого, вызывает интерес состояние системы гемостаза по истечении различного по продолжительности восстановительного периода после окончания однократного общего перегревания организма животного. Для исследования отставленного влияния гипертермии на систему гемостаза были применены режимы, соответствующие стадиям «двигательного возбуждения» и «разгара теплового удара». Данный выбор был обусловлен тем, что упомянутые выше стадии характеризовались значимыми разнонаправленными изменениями состояния системы гемостаза сразу по окончании однократного воздействия. Так, в стадию «двигательного возбуждения» регистрировалось резкое смещение гемостатического потенциала крови крыс в сторону значительной гиперкоагуляции с появлением признаков внутрисосудистого тромбообразования, не компенсированных активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем. В то же время стадия «разгара теплового удара» характеризовалась противоположной направленностью состояния оцениваемых параметров системы гемостаза, выражавшейся в угнетении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы. В результате было проведено 16 серий экспериментов.

Стоит уточнить, что первоначально планировалось использовать в качестве более выраженного воздействия при оценке отставленных эффектов гипертермии «терминальную стадию теплового удара», в ходе которой регистрировалось снижение агрегационной функции тромбоцитов, гипокоагуляция по внутреннему и внешнему путям свертывания и на конечном его этапе на фоне выраженного угнетения фибринолитической системы крови. Однако по причине высокой смертности экспериментальных животных в раннем восстановительном периоде после достижения данной стадии перегревания (46%) от этой модели мы были вынуждены отказаться.

3.2.1 Состояние системы гемостаза крыс на различных сроках восстановительного периода после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Для изучения состояния системы гемостаза после достижения «стадии двигательного возбуждения» (экспозиция лабораторных животных в термостате при 45 °С в среднем в течение 19 минут, приводящая к повышению ректальной температуры животных до 41,7 °С) по истечении 5, 12, 24 и 48-часового восстановительного временного промежутка [12, 53] было выполнено 8 серий экспериментов, результаты которых нашли отражение в настоящем разделе главы.

Состояние системы гемостаза крыс по истечении 5-часового восстановительного периода после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по окончании 5-часового восстановительного периода после достижения лабораторными животными «стадии двигательного возбуждения» при однократном гипертермическом воздействии представлены в таблице 8.

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 5-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 525,5 [522,0÷526,5] | 532,0 [524,0÷543,0] | >0,05 |
| Агрегация, макс. знач. | 31,2 [27,6÷33,4] | 22,5 [21,0÷24,4] | <0,01 |
| АПТВ, с | 16,5 [16,1÷18,0] | 14,2 [13,7÷14,9] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,9 [21,5÷22,0] | 19,8 [19,3÷21,3] | <0,01 |
| Тромбиновое время, с | 31,9 [31,7÷32,2] | 38,1 [35,4÷38,2] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 56,9 [53,9÷58,9] | 44,3 [43,4÷48,0] | <0,001 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,1 [3,0÷3,1] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,7÷2,8] | 2,0 [1,9÷2,0] | <0,001 |
| АТ III, % | 100,0 [99,7÷101,0] | 95,8 [90,7÷102,7] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 540,0 [540,0÷570,0] | 450,0 [450,0÷480,0] | <0,001 |
| СТ, с | 253,0 [247,8÷256,8] | 295,0 [291,3÷310,0] | >0,05 |
| α ° | 74,0 [72,5÷74,0] | 38,0 [36,3÷39,0] | <0,001 |
| CFT, с | 78,0 [77,3÷79,0] | 98,0 [95,8÷100,3] | <0,001 |
| MCF, мм | 66,0 [65,3÷67,8] | 54,0 [53,0÷56,3] | <0,001 |
| ML, % | 1,0 [0,3÷1,0] | 0,0 [0,0÷0,8] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Как видно из таблицы 8, у крыс опытной группы время АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижалось на 27% ($p < 0,01$).

Со стороны внутреннего пути свертывания происходило укорочение АПТВ на 16% ($p < 0,001$), что говорило об активации плазменного гемостаза по внутреннему пути.

Протромбиновое время укорачивалось в опытной группе на 7% ($p < 0,01$), что свидетельствовало об активации свёртывания по внешнему пути. В то же время при оценке конечного этапа свертывания были зарегистрированы разнонаправленные изменения в состоянии системы гемостаза на этом уровне: тромбиновое время свертывания удлинялось на 15% ($p < 0,001$), в то время, как время полимеризации фибрин-мономеров укорачивалось на 23% ($p < 0,001$). Выявленный факт рассогласования коагуляции на конечном этапе свертывании при такой продолжительности восстановительного периода говорит о начавшемся процессе перехода из состояния гипер- в состояние гипокоагуляции.

Переход к гипокоагуляции подтверждался и данными тромбоэластографии, выявившими уменьшение α° на 49% ($p < 0,001$), а также удлинение CFT на 26% ($p < 0,001$) и укорочение MCF на 18% ($p < 0,001$).

Уровень фибриногена снижался на 29% ($p < 0,001$). Фибринолитическая система крови по истечении 5-часового восстановительного периода реагировала активацией на 17% ($p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 20) и опытной (рисунок 21) групп, после воздействия общей гипертермии в течение 19 минут (стадия «двигательного возбуждения») по прошествии 5 часов восстановительного периода.

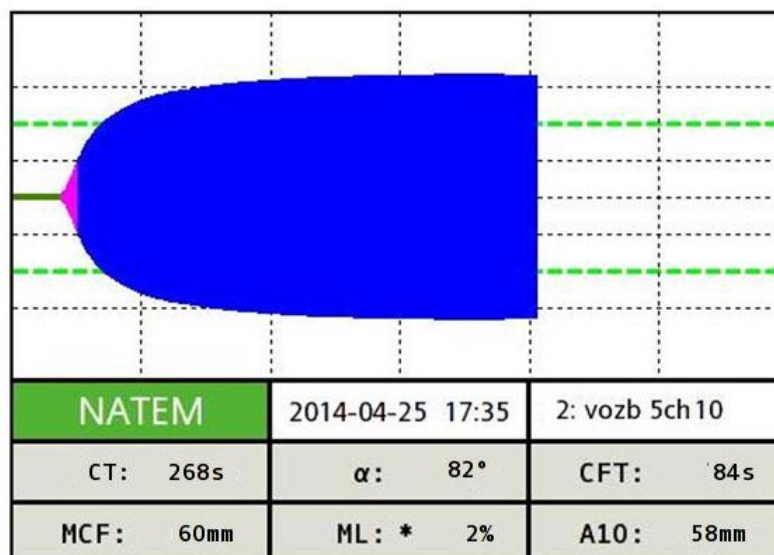


Рисунок 20. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 10), зарегистрированная через 5 часов после окончания 19-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

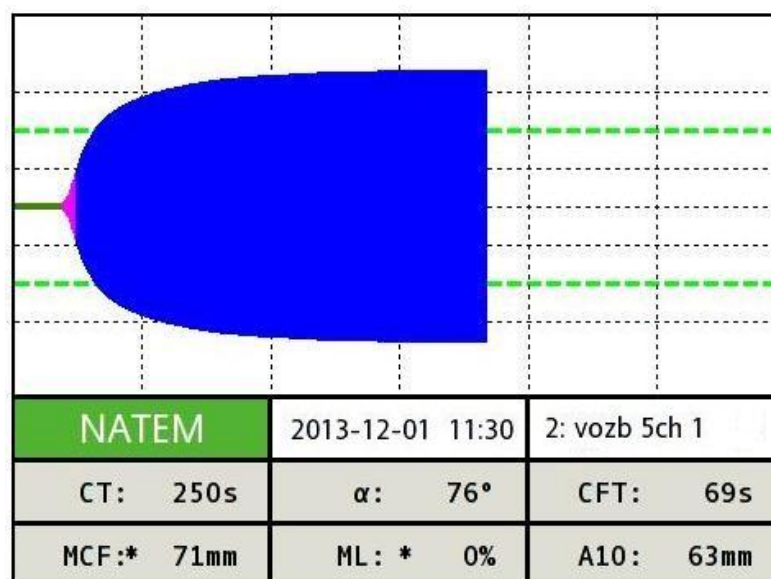


Рисунок 21. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 1), зарегистрированная через 5 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

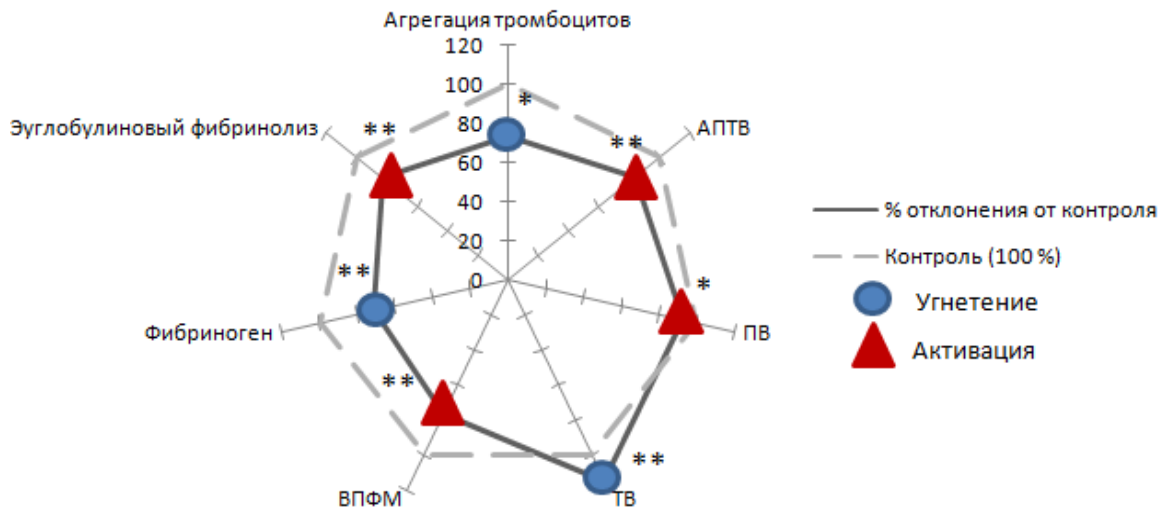


Рисунок 22. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») и по истечении 5 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, по прошествии 5-часового восстановительного периода после 19-минутной однократной гипертермии регистрировалось повышение количества тромбоцитов, снижение их агрегационной функции, гиперкоагуляция по внутреннему и внешнему пути активации свертывания плазмы крови. Кроме того, со стороны конечного этапа свертывания отмечались разнонаправленные изменения показателей на фоне снижения количества фибриногена и активации фибринолитической системы крови.

Состояние системы гемостаза крыс по истечении 12-часового восстановительного периода после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по окончании 12-часового восстановительного периода после достижения стадии

«двигательного возбуждения» при однократном гипертермическом воздействии представлены в таблице 9.

Таблица 9

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 12-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 503,0 [501,3÷517,0] | 484,5 [476,5÷511,5] | >0,05 |
| Агрегация, макс. знач. | 26,5 [24,6÷31,1] | 32,8 [28,0÷39,7] | >0,05 |
| АПТВ, с | 17,9 [16,6÷18,0] | 17,9 [17,2÷18,3] | >0,05 |
| Протромбиновое время, с | 20,8 [20,2÷21,8] | 21,3 [20,7÷22,3] | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 34,3 [31,0÷35,6] | 38,0 [36,8÷39,7] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 57,4 [56,8÷57,9] | 67,0 [59,3÷77,0] | <0,01 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,1 [3,0÷3,2] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,9÷3,0] | 2,8 [2,7÷2,9] | >0,05 |
| АТ III, % | 98,3 [97,2÷102,5] | 100,5 [99,0÷101,5] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 570,0 [540,0÷630,0] | 510,0 [480,0÷525,0] | <0,001 |
| СТ, с | 286,0 [278,5÷293,0] | 314,0 [312,0÷322,0] | <0,001 |
| α ° | 73,0 [71,0÷75,5] | 74,0 [70,3÷75,8] | >0,05 |
| СФТ, с | 86,0 [83,0÷88,3] | 80,0 [77,5÷81,0] | >0,05 |
| МСФ, мм | 68,0 [66,3÷71,3] | 61,0 [60,0÷61,8] | <0,001 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,8] | 1,0 [0,0÷1,0] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентилю выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Результаты исследований показали, что параметры, характеризующие начальные этапы свертывания крови по истечении 12 часов после окончания гипертермического воздействия, не отличались от контрольных величин. На конечном этапе гемокоагуляции регистрировалась гипокоагуляция, подтверждаемая увеличением тромбинового времени на 15% ($p < 0,001$) и времени

полимеризации фибрин-мономеров на 19% ($p < 0,001$). Кроме того, отмечалось снижение MCF на 10% ($p < 0,001$). Показатели, оценивающие уровень РФМК и фибриногена, а также антикоагулянтную активность крови, достоверно не отличались.

Наряду с этим регистрировалась активация фибринолитической системы крови на 15% ($p < 0,001$) по отношению к контрольному уровню.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 23) и опытной (рисунок 24) групп, после воздействия общей гипертермии в течение 19 минут и по прошествии 12 часов восстановительного периода.

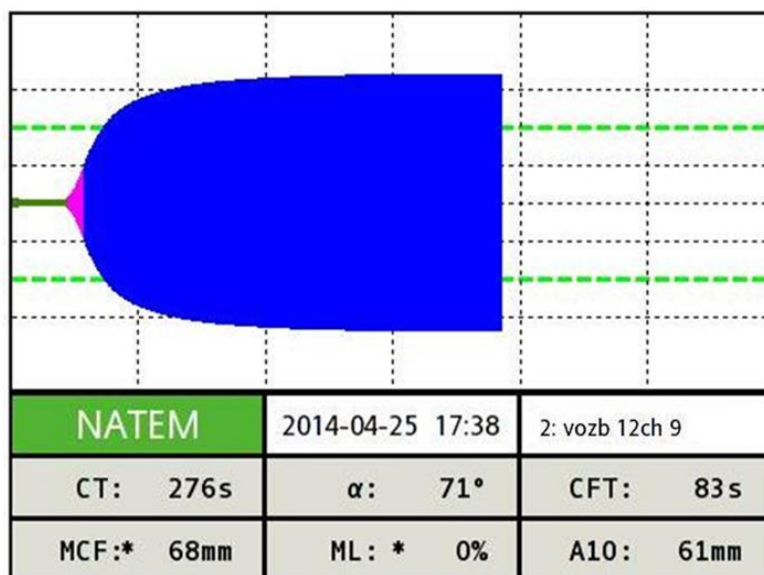


Рисунок 23. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 9), зарегистрированная через 12 часов после окончания 19-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

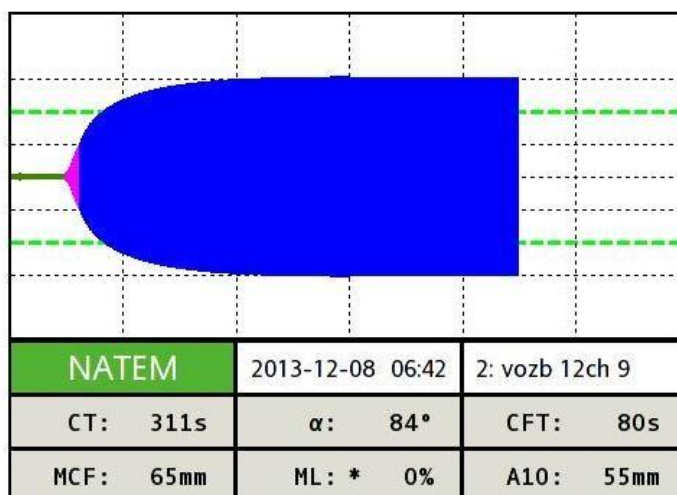


Рисунок 24. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 9), зарегистрированная через 12 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

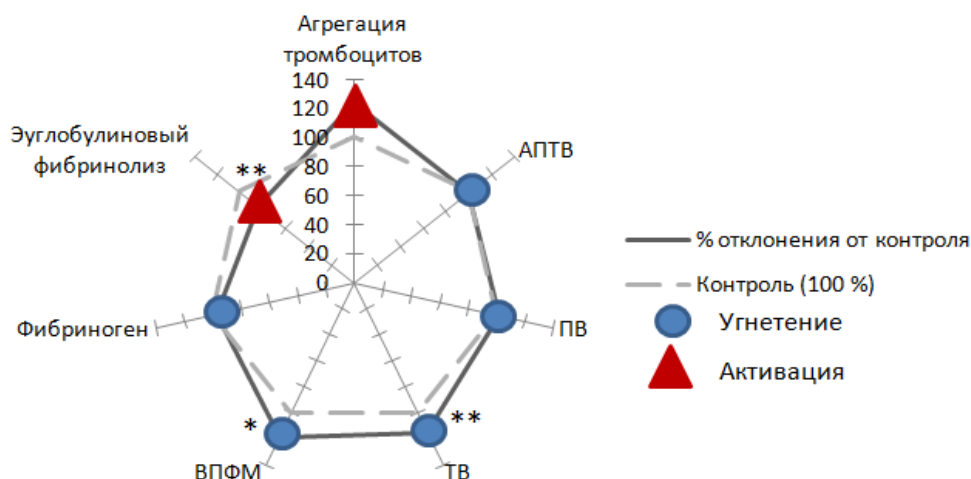


Рисунок 25. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») и по истечении 12 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, из представленных на рисунке 25 данных видно, что по сравнению с 5-часовым восстановительным периодом через 12 часов после 19-минутного однократного гипертермического воздействия отмечалось восстановление у опытной группы животных исходного состояния как сосудисто-

тромбоцитарного, так и ряда показателей плазменного гемостаза – тесты, оценивающие состояние внутреннего и внешнего путей активации свертывания крови, а также концентрации фибриногена. В то же время ряд показателей отличался от контрольных величин. Так, регистрировалась гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы крови.

**Состояние системы гемостаза крыс по истечении 24-часового
восстановительного периода после достижения ректальной температуры
41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)**

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по истечении 24-часового восстановительного периода после достижения стадии «двигательного возбуждения» однократного общего перегревания представлены в таблице 10.

Как видно из таблицы 10, у экспериментальных животных со стороны тромбоцитарного звена гемостаза после однократного гипертермического воздействия выявлялось увеличение количества тромбоцитов на 8% ($p < 0,01$). Изменений агрегационной активности тромбоцитов в данной группе зафиксировано не было.

Вместе с тем было зарегистрировано повышение активности контактной фазы гемокоагуляции, что проявлялось в укорочении АПТВ на 14% ($p < 0,001$), а также времени СТ на 21% ($p < 0,001$).

По внешнему пути активации плазменного гемостаза регистрировалась гипокоагуляция по данным удлинения протромбинового времени на 46% ($p < 0,001$), что сопровождалось угнетением конечного пути коагуляционного гемостаза и подтверждалось удлинением тромбинового времени на 14% ($p < 0,01$). Все это происходило на фоне угнетения фибринолитической системы крови на 49% ($p < 0,001$).

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 24-часового
восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры
41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 520,0 [486,3÷529,8] | 568,0 [532,5÷570] | <0,01 |
| Агрегация, макс. знач. | 29,5 [29,5÷31,7] | 31,5 [29,0÷35,3] | >0,05 |
| АПТВ, с | 16,9 [16,2÷17,7] | 14,5 [14,2÷15,3] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,2 [19,9÷22,4] | 30,8 [30,0÷ 31,9] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 33,6 [32,4÷36,3] | 37,5 [36,7÷41,2] | <0,01 |
| ВПФМ, с | 56,2 [47,6÷58,7] | 59,6 [53,5÷77,7] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,1 [3,0÷3,1] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,7÷2,8] | 2,9 [2,8÷3,0] | >0,05 |
| АТ III, % | 98,3 [97,1÷102,5] | 100,9 [98,7÷103,7] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 585,0 [540,0÷630,0] | 870,0 [840,0÷870,0] | <0,001 |
| СТ, с | 300,0 [295,8÷311,0] | 236,0 [134,0÷141,5] | <0,001 |
| α ° | 66,0 [64,5÷67,0] | 65,0 [63,3÷67,0] | >0,05 |
| СFT, с | 128,0 [127,0÷132,8] | 124,0 [120,0÷130,8] | >0,05 |
| МСF, мм | 56,0 [54,5÷57,5] | 63,0 [60,8÷63,8] | <0,001 |
| ML, % | 2,0 [0,0÷2,0] | 0,0 [0,0÷0,8] | <0,01 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; *n* – число наблюдений; *p* – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСF – максимальная амплитуда ТЭГ; СFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Достоверных изменений уровня фибриногена, РФМК, а также в антикоагулянтной системе крови зарегистрировано не было.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 26) и опытной (рисунок 27) групп, после воздействия общей гипертермии в течение 19 минут по прошествии 24 часов восстановительного периода.

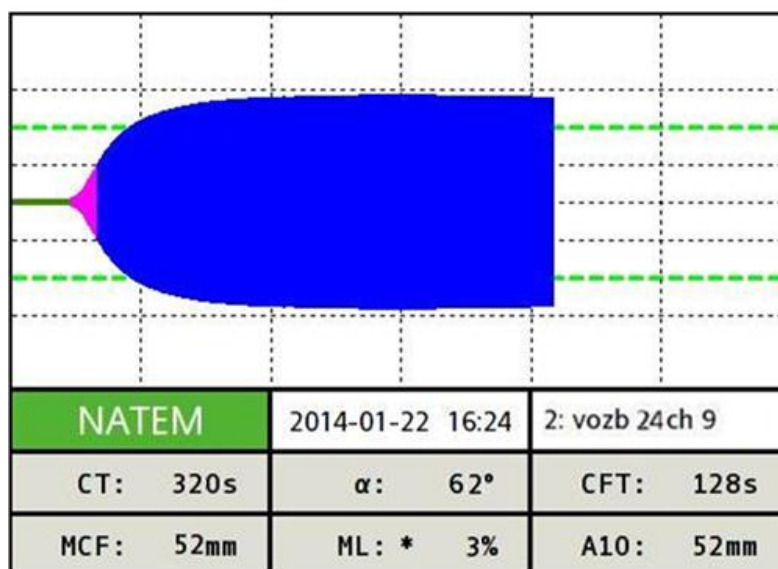


Рисунок 26. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 9), зарегистрированная через 24 часа после окончания 19-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

Таким образом, по истечении восстановительного периода в течение 24 часов после однократного 19-минутного гипертермического воздействия регистрировалась активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, сопровождающаяся гиперкоагуляцией по внутреннему и гипокоагуляцией по внешнему пути активации плазменного гемостаза, а также угнетение конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне снижения ее фибринолитической активности.

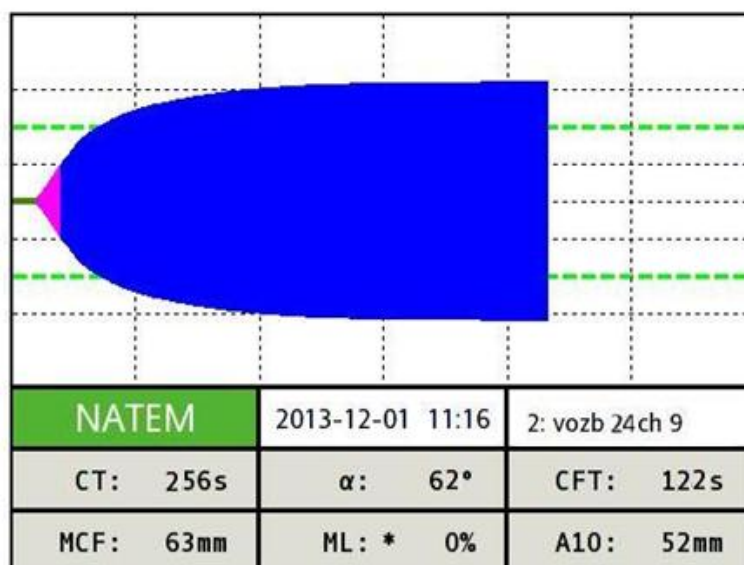


Рисунок 27. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 9), зарегистрированная через 24 часа после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

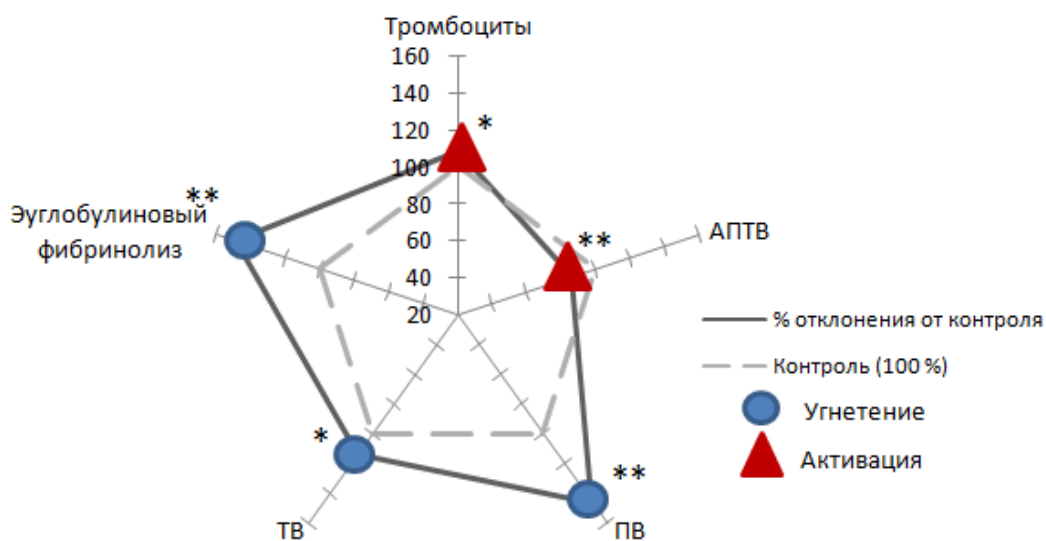


Рисунок 28. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») и по истечении 24 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

**Состояние системы гемостаза крыс по истечении 48-часового
восстановительного периода после достижения ректальной температуры
41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)**

В данной экспериментальной модели восстановительный период у крыс после однократного гипертермического воздействия продолжался в течение 2-х суток.

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по истечении 48-часового восстановительного периода после достижения стадии «двигательного возбуждения» однократного общего перегревания представлены в таблице 11.

Как видно из таблицы 11, в опытной группе животных со стороны тромбоцитарного звена гемостаза после однократного гипертермического воздействия и последующего восстановительного периода выявлялось увеличение количества тромбоцитов на 13% ($p < 0,001$) и повышение их агрегационной активности на 12% ($p < 0,001$).

Со стороны контактной фазы свертывания крови отмечалась гипокоагуляция, подтверждаемая удлинением АПТВ на 34% ($p < 0,001$). Наряду с контактной фазой, угнетение было зафиксировано и на внешнем пути образования кровяной протромбиназы. Следствием этого явилось удлинение протромбинового времени на 26% ($p < 0,01$).

Фибринолитическая система крови экспериментальной группы животных отреагировала угнетением своей активности на 56% ($p < 0,001$).

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 48-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 525,5 [505,8÷547,0] | 593,0 [577,0÷596,0] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 27,9 [25,0÷29,7] | 29,9 [29,9÷35,5] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,8 [16,6÷17,3] | 22,0 [22,0÷24,8] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,7 [20,1÷23,6] | 27,8 [27,0÷27,9] | <0,01 |
| Тромбиновое время, с | 32,9 [32,3÷34,9] | 32,0 [30,4÷33,1] | >0,05 |
| ВПФМ, с | 51,7 [46,0÷54,2] | 48,7 [35,3÷49,7] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,1 [3,0÷3,1] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,7÷2,9] | 2,7 [2,7÷2,8] | >0,05 |
| АТ III, % | 99,5 [98,5÷100,3] | 103,4 [99,2÷104,0] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 615,0 [532,5÷630,0] | 900,0 [840,0÷967,5] | <0,001 |
| СТ, с | 262,0 [257,0÷264,8] | 139,0 [135,8÷141,3] | <0,001 |
| α° | 67,0 [64,5÷68,0] | 79,0 [72,0÷79,0] | <0,01 |
| СФТ, с | 119,0 [116,0÷125,0] | 80,0 [77,5÷81,0] | <0,001 |
| МСФ, мм | 67,0 [62,5÷67,0] | 54,0 [52,5÷55,5] | >0,05 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,8] | 5,0 [0,0÷5,75] | <0,001 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 29) и опытной (рисунок 30) групп, после

воздействия общей однократной гипертермии в течение 19 минут по прошествии 48 часов восстановительного периода.

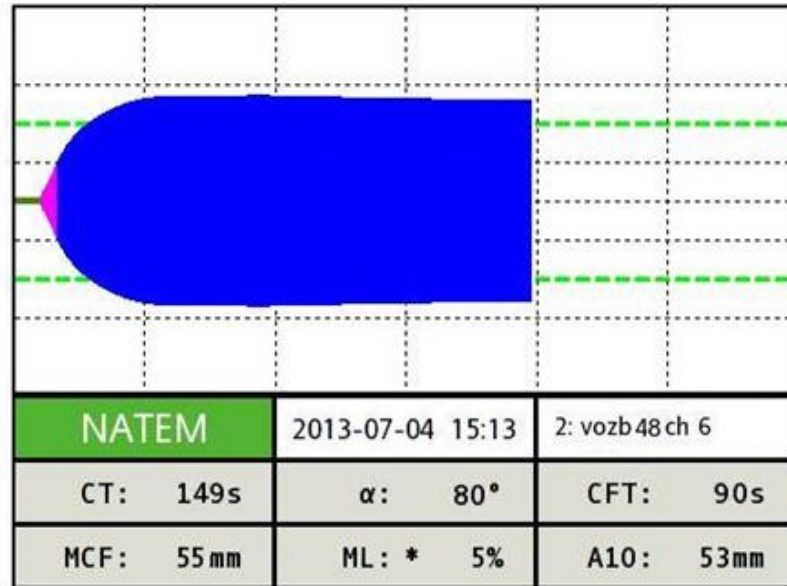


Рисунок 29. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 6), зарегистрированная через 48 часов после окончания 19-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

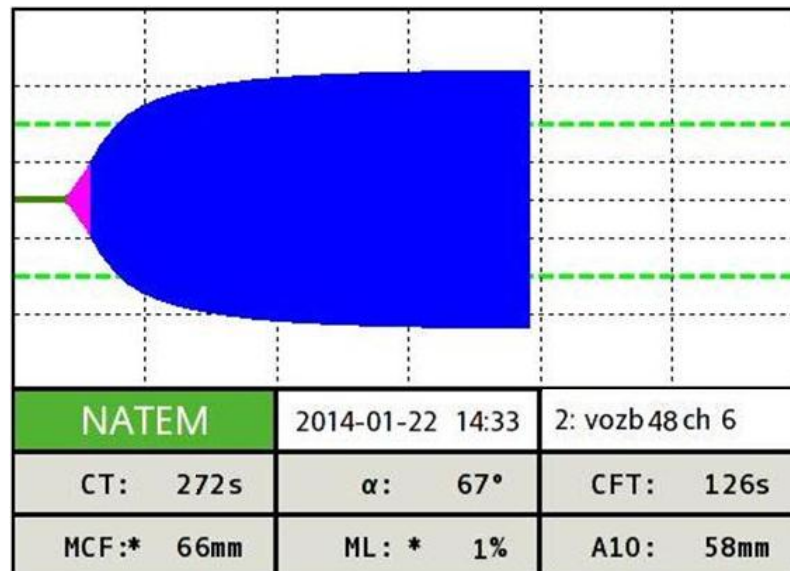


Рисунок 30. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 6), зарегистрированная через 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

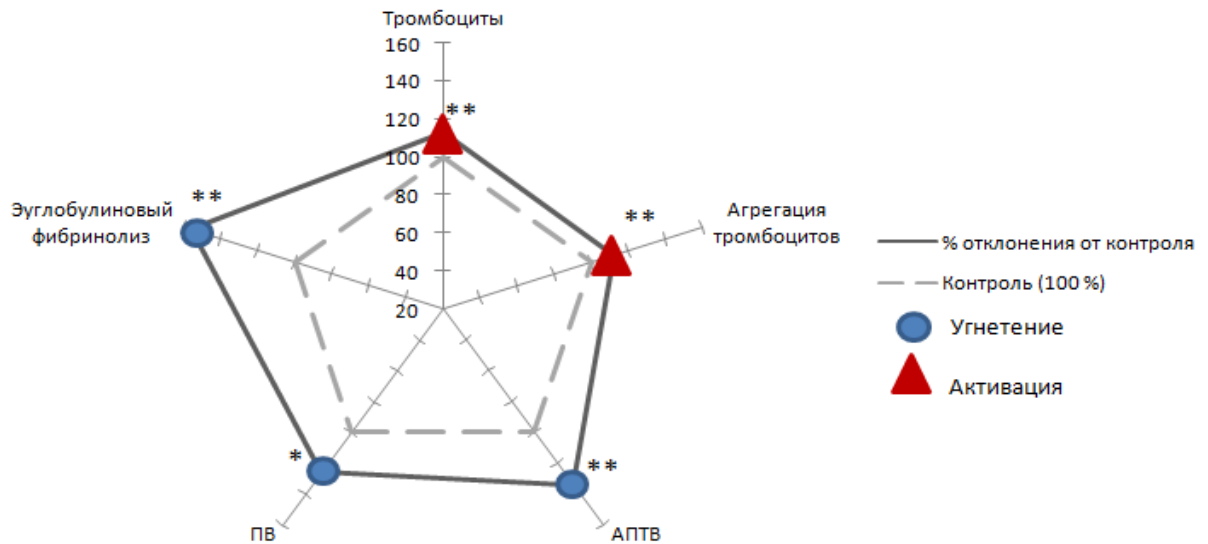


Рисунок 31. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») и по истечению 48 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, по истечению 48-часового восстановительного периода после достижения стадии «двигательного возбуждения» отмечалась активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на фоне угнетения начальных этапов свертывания как по внешнему, так и по внутреннему пути активации плазменного гемостаза, сопровождающаяся выраженным угнетением фибринолитической системы крови.

Показатели системы гемостаза крыс на протяжении первых двух суток восстановительного периода после достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

В ходе описанных выше экспериментов были последовательно оценены различные показатели системы гемостаза по мере увеличения продолжительности восстановительного периода (через 5, 12, 24 и 48 часов) после окончания однократного общего гипертермического воздействия. Для оценки динамики

исследованных показателей на протяжении первых двух суток восстановительного периода ниже представлены гистограммы, отражающие изменение наиболее существенных показателей коагулограммы (длительность ВПФМ, уровень РФМК, содержание антикоагулянтов и активность фибринолитической системы крови).

Динамика изменений ВПФМ плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 32.

Установлено, что после 19 минут общего перегревания (стадия «двигательного возбуждения») в опытной группе происходило укорочение времени полимеризации фибрин-мономеров (величина показателя отражена на рисунке на отметке «0 часов»). Через первые 5 часов укорочение показателя стало ещё более выраженным. Однако на отметке 12 часов уже регистрировалось его удлинение с последующим восстановлением продолжительности спустя первые сутки восстановительного периода, сохраняющимся на протяжении 48 часов после экспериментального воздействия.

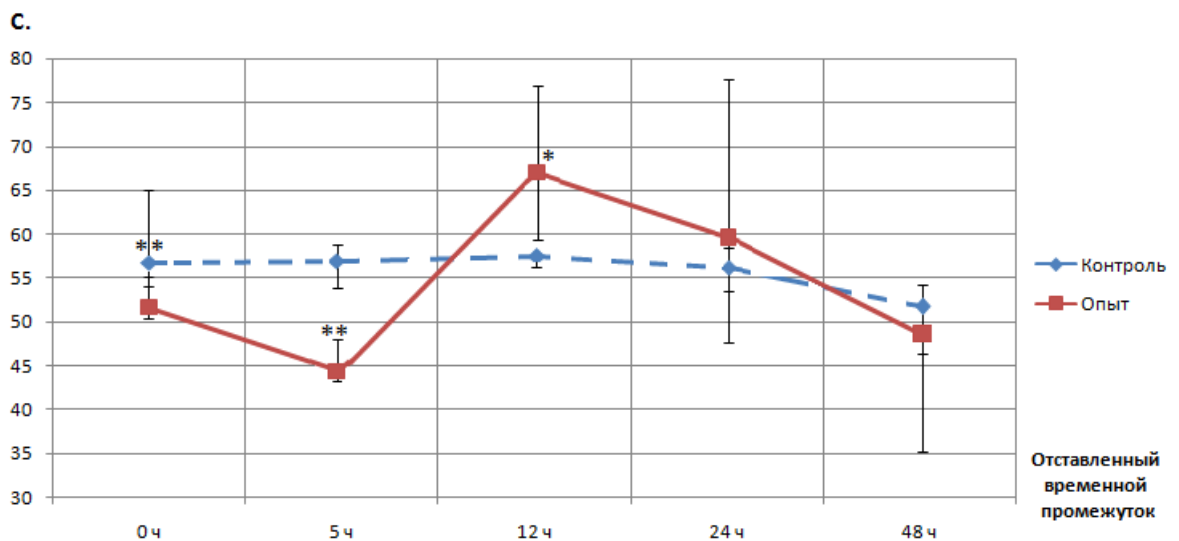


Рисунок 32. ВПФМ по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Динамика изменений РФМК плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 33.

Сразу по окончании 19-минутной однократной общей гипертермии происходило увеличение содержания РФМК, однако к 5 часам восстановительного периода уровень показателя нормализовался, и в дальнейшем на протяжении последующих 2-х суток изменений показателя зарегистрировано не было.

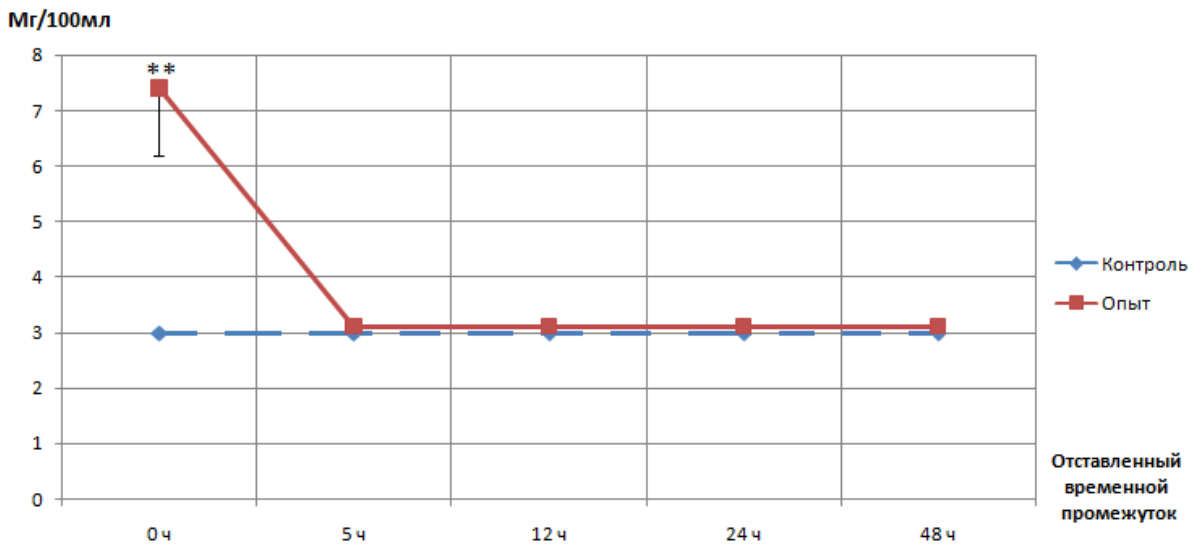


Рисунок 33. Уровень РФМК по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Динамика изменений антикоагулянтной активности плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 34.

Достоверное снижение активности антитромбина III регистрировалось лишь сразу по окончании 19-минутного общего гипертермического воздействия. На всех последующих промежутках восстановительного периода на протяжении 48 часов достоверных отличий показателя от контрольных величин зафиксировано не было.

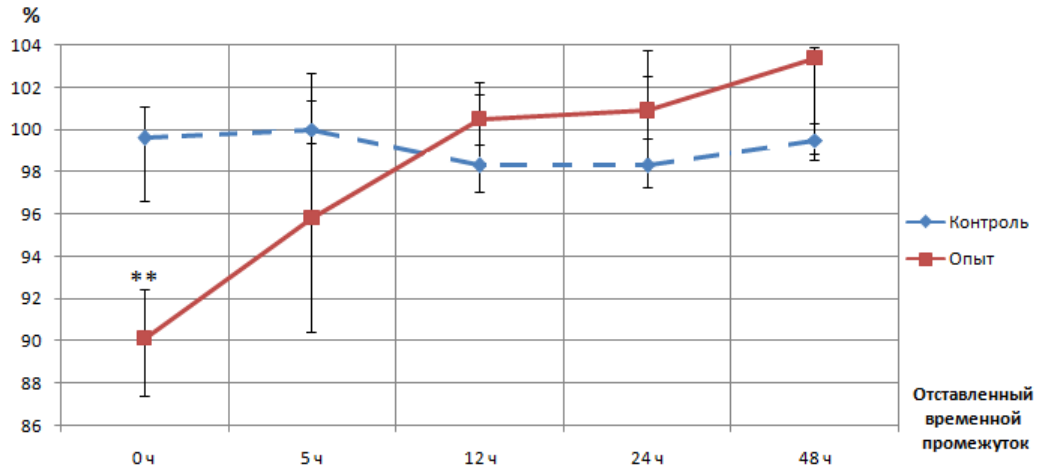


Рисунок 34. Активность антитромбина III по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Динамика изменений фибринолитической системы плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 35.

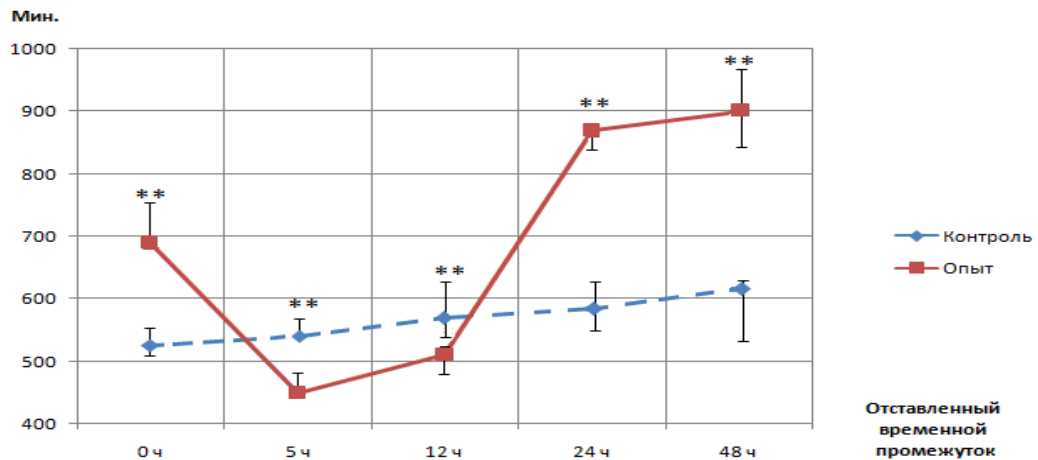


Рисунок 35. Фибринолитическая активность крови по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»)

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Сразу по окончании 19-минутного однократного общего гипертермического воздействия отмечалось угнетение фибринолитической системы крови. Далее на отметке 5 и 12 часов регистрировалась активация фибринолитической активности плазмы крови, в свою очередь, вновь сменяющаяся последующим ее угнетением по окончании первых суток с сохранением достигнутого уровня на протяжении 2-х суток.

Таким образом, исходя из анализа изложенного выше материала, установлено, что сразу по завершении однократного общего перегревания до стадии «двигательного возбуждения» (ректальная температура 41,7 °С) со стороны системы гемостаза формировалось опасное состояние, выражающееся по данным коагулологических тестов в повышенной тромботической готовности с угнетением фибринолитической системы крови. Далее, по прошествии 5 часов восстановительного периода после окончания однократного общего перегревания на фоне сохраняющегося повышенного количества тромбоцитов и гиперкоагуляции по внутреннему и внешнему путям активации свертывания крови, появлялись признаки нормализации ряда показателей системы гемостаза. Это характеризовалось снижением агрегационной функции тромбоцитов, а также появлением разнонаправленных изменений показателей, оценивающих конечный этап свертывания на фоне активации фибринолитической системы крови. Данный период можно охарактеризовать как начальный этап нормализации состояния системы гемостаза по завершении воздействия на организм однократного общего перегревания. Анализируя показатели, оценивающие состояние системы гемостаза по прошествии 12, 24 и 48 часов, были выявлены признаки продолжающейся стабилизации основных показателей системы гемостаза. Однако последовательное угнетение фибринолитической активности плазмы крови, регистрируемое на тех же временных промежутках, не позволяло охарактеризовать суммарное состояние системы гемостаза как полноценное восстановление её параметров к исходному уровню.

3.2.2 Состояние системы гемостаза крыс на различных сроках восстановительного периода после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Для оценки состояния системы гемостаза после достижения стадии «разгара теплового удара» (экспозиция крыс в термостате при 45 °С в среднем в течение 33 минут, приводящая к повышению ректальной температуры животных до 43,2 °С), по истечении 5, 12, 24 и 48-часового восстановительного временного промежутка было выполнено 8 серий экспериментов, результаты которых нашли отражение в настоящем разделе главы.

Состояние системы гемостаза крыс по истечении 5-часового восстановительного периода после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по окончании 5-часового восстановительного периода после достижения лабораторными животными стадии «разгара теплового удара» при однократном гипертермическом воздействии представлены в таблице 12.

Как следует из результатов, приведенных в таблице 12, количество тромбоцитов в экспериментальной группе животных превышало данный показатель контрольной группы на 31% ($p < 0,001$).

АПТВ, оценивающее внутренний путь свертывания в условиях стандартной контактной (каолином) и максимальной фосфолипидной (кефалином) активации, удлинялось в опытной группе на 16% ($p < 0,01$).

Протромбиновое время, оценивающее внешний путь коагуляционного гемостаза, удлинялось в опытной группе на 30% ($p < 0,001$), тромбиновое время, оценивающее конечный этап коагуляционного гемостаза, укорачивалось в опытной группе на 12% ($p < 0,01$). По данным тромбоэластограммы было

зарегистрировано увеличение α° на 13% ($p < 0,001$), а также укорочение CFT на 44% ($p < 0,001$).

Таблица 12

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 5-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 537,5 [526,5÷549,3] | 714,0 [684,5÷721,5] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 30,0 [25,2÷32,5] | 23,0 [21,4÷26,5] | >0,05 |
| АПТВ, с | 16,8 [16,6÷17,4] | 19,8 [18,6÷21,1] | <0,01 |
| Протромбиновое время, с | 22,1 [20,2÷22,8] | 28,2 [26,9÷ 28,6] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 32,1 [30,0÷33,6] | 28,4 [27,3÷29,0] | <0,01 |
| ВПФМ, с | 54,6 [50,3÷59,4] | 52,8 [49,0÷54,8] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 4,8 [4,5÷5,2] | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 3,0 [2,8÷3,2] | 3,1 [3,0÷3,2] | >0,05 |
| АТ III, % | 101,9 [95,8÷110,6] | 86,3 [80,3÷88,4] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 660,0 [560,0÷682,5] | 705,0 [690,0÷750,0] | <0,001 |
| СТ, с | 250,0 [245,5÷255,5] | 138,0 [134,8÷141,8] | <0,001 |
| α° | 71,0 [68,0÷73,5] | 80,0 [78,3÷84,5] | <0,001 |
| CFT, с | 93,0 [91,8÷96,3] | 52,0 [49,3÷54,0] | <0,001 |
| MCF, мм | 63,0 [60,3÷65,0] | 66,0 [65,3÷66,8] | >0,05 |
| ML, % | 1,0 [0,3÷1,8] | 1,0 [0,5÷1,3] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Подтверждало активацию свертывания плазмы крови на конечных его этапах и увеличение уровня РФМК в опытной группе крыс на 70% ($p < 0,001$).

После 5-часового восстановительного периода наблюдалось снижение уровня антитромбина III на 16% ($p < 0,001$), а также угнетение активности фибринолитической системы крови на 17% ($p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 36) и опытной (рисунок 37) групп, по прошествии 5 часов восстановительного периода после окончания воздействия общей однократной гипертермии в течение 33 минут.

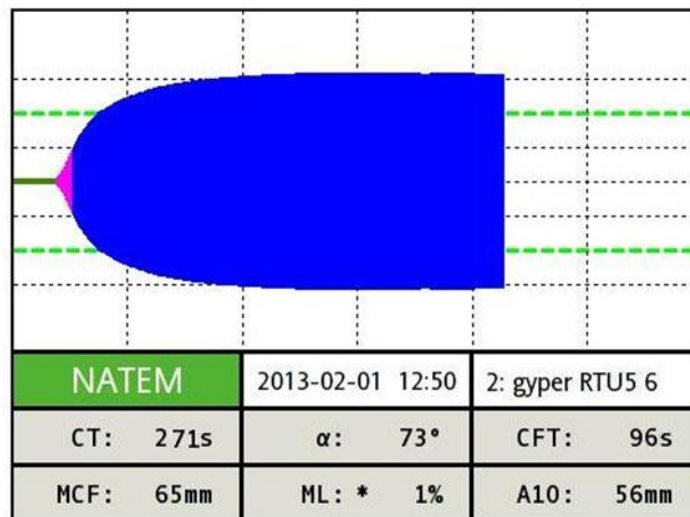


Рисунок 36. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 6), зарегистрированная через 5 часов после окончания 33-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

Таким образом, изложенные выше данные позволяют заключить, что по окончании 5-часового восстановительного периода после однократного 33-минутного гипертермического воздействия отмечалось угнетение со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гипокоагуляция на внутреннем и внешнем путях активации плазменного гемостаза, а также на конечных его этапах на фоне повышения уровня РФМК, снижения уровня антикоагулянтов и угнетения фибринолитической системы крови.

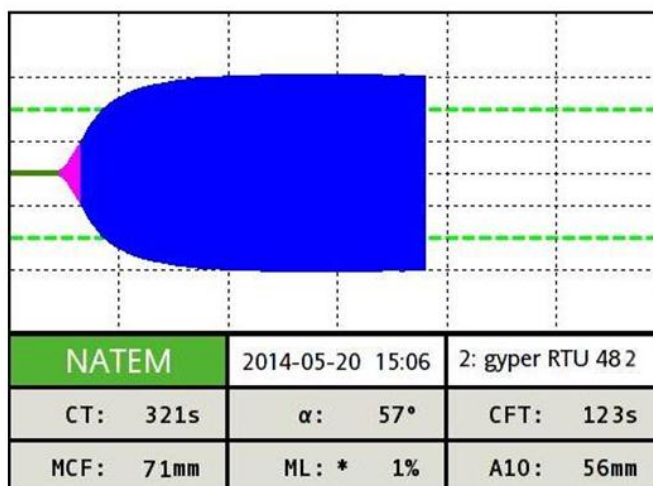


Рисунок 37. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 7), зарегистрированная через 5 часов после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

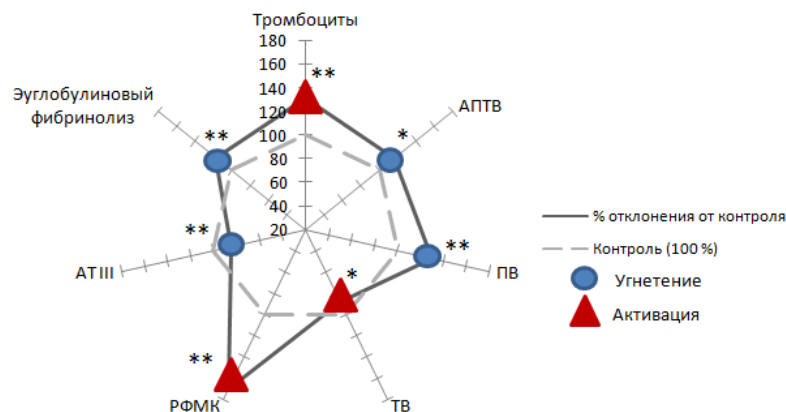


Рисунок 38. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») и по истечении 5 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Состояние системы гемостаза крыс по истечении 12-часового восстановительного периода после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по окончании 12-часового восстановительного периода после достижения

лабораторными животными стадии «разгара теплового удара» при однократном гипертермическом воздействии представлены в таблице 13.

Таблица 13

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 12-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 543,0 [528,5÷563,3] | 668,5 [624,8÷718,3] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 31,0 [25,2÷33,0] | 19,2 [17,9÷19,8] | <0,001 |
| АПТВ, с | 16,8 [16,2÷16,8] | 14,0 [13,6÷14,2] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,2 [20,4÷21,8] | 24,5 [24,0÷24,6] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 29,5 [26,8÷29,8] | 25,3 [25,3÷26,6] | <0,01 |
| ВПФМ, с | 54,0 [50,3÷56,4] | 39,8 [39,0÷40,2] | <0,001 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 6,0 [5,8÷7,4] | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 3,0 [2,7÷3,0] | 3,5 [3,4÷3,9] | <0,001 |
| АТ III, % | 99,4 [95,0÷100,5] | 82,1 [80,2,0÷84,8] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 660,0 [630,0÷690,0] | 900,0 [885,0÷900,0] | <0,001 |
| СТ, с | 250,0 [247,3÷261,5] | 250,0 [245,0÷262,0] | >0,05 |
| α ° | 63,0 [62,3÷63,8] | 63,0 [62,3÷63,8] | >0,05 |
| CFT, с | 154,0 [152,5÷155,5] | 71,0 [148,3÷153,8] | <0,001 |
| MCF, мм | 63,0 [62,3÷63,8] | 62,0 [61,3÷62,8] | >0,05 |
| ML, % | 1,0 [1,0÷1,8] | 1,0 [0,0÷1,0] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; *n* – число наблюдений; *p* – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III - антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Как видно из таблицы 13, у крыс опытной группы количество тромбоцитов повышалось на 23% ($p < 0,001$), при этом их агрегационная способность снижалась на 36% ($p < 0,01$).

Коагуляционный гемостаз отреагировал гиперкоагуляцией по внутреннему и гипокоагуляцией по внешнему пути активации свертывания плазмы крови. Так, АПТВ в опытной группе крыс снижалось на 16% ($p < 0,001$), в то время, как протромбиновое время удлинялось на 16% ($p < 0,001$).

Тромбиновое время, отражающее состояние конечного этапа коагуляционного каскада, снижалось на 10% ($p < 0,01$). Также отмечалось укорочение времени полимеризации фибрин-мономеров на 26% ($p < 0,001$) и времени CFT на 54% ($p < 0,001$).

Вместе с тем наблюдалось повышение уровня РФМК на 200% ($p < 0,001$), а также повышение уровня фибриногена на 24% ($p < 0,001$).

Антикоагулянтная активность плазмы снижалась на 17% ($p < 0,001$). При этом фибринолитическая активность плазмы крови, оцениваемая по спонтанному лизису эуглобулинов, угнеталась на 44% ($p < 0,001$),

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 39) и опытной (рисунок 40) групп, по прошествии 12 часов восстановительного периода после окончания воздействия общей гипертермии в течение 33 минут.

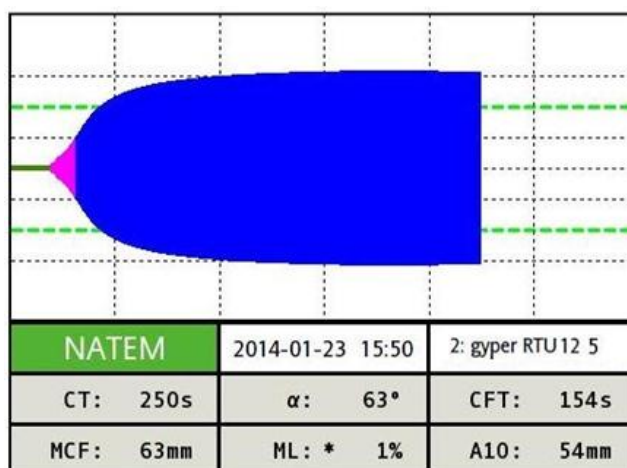


Рисунок 39. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 5), зарегистрированная через 12 часов после окончания 33-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

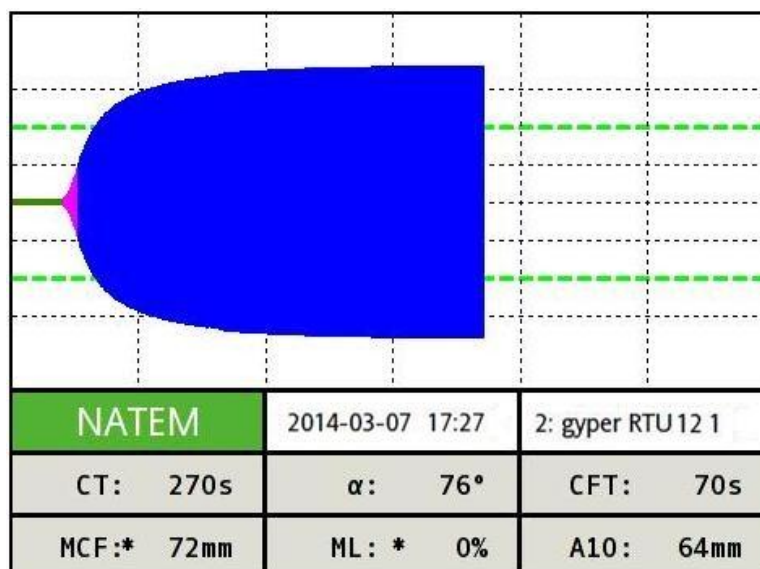


Рисунок 40. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 1), зарегистрированная через 12 часов после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

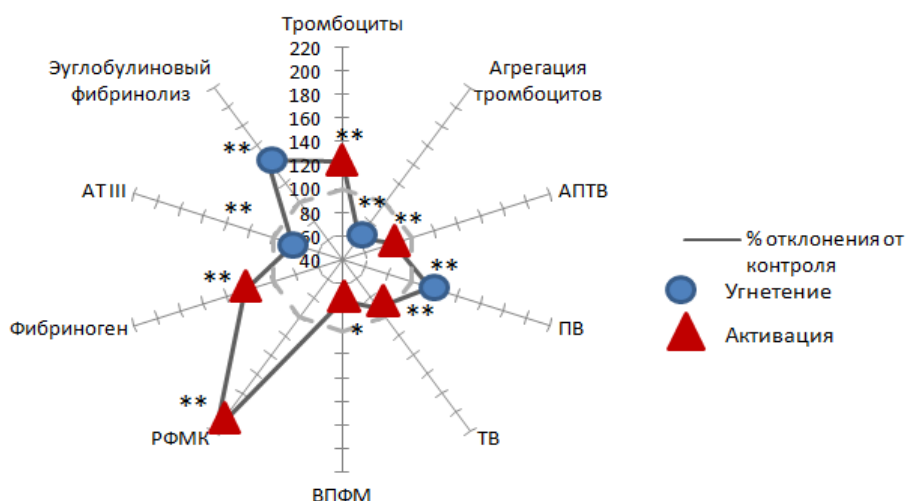


Рисунок 41. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») и по истечении 12 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

По окончании 12-часового восстановительного периода после однократного 33-минутного гипертермического воздействия отмечалось угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а также гиперкоагуляция на внутреннем и

гипокоагуляция на внешнем пути активации плазменного гемостаза, сопровождающаяся гиперкоагуляцией на конечном этапе свертывания плазмы крови. Общая гемостазиологическая картина усугублялась повышением уровня РФМК, фибриногена и угнетением фибринолитической активности крови. При этом уровень антикоагулянтов повышался.

**Состояние системы гемостаза крыс по истечении 24-часового
восстановительного периода после достижения ректальной температуры
43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)**

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по окончании 24-часового восстановительного периода после достижения лабораторными животными стадии «разгара теплового удара» при однократном гипертермическом воздействии представлены в таблице 14.

Как видно из таблицы 14, у крыс опытной группы количество тромбоцитов снижалось на 13% ($p < 0,01$), при этом изменений их агрегационной активности зафиксировано не было.

Вместе с тем было зарегистрировано повышение активности контактной фазы гемокоагуляции, что проявлялось в укорочении АПТВ – на 11% ($p < 0,001$), а также, по данным ТЭГ, отмечалось укорочение времени СТ на 47% ($p < 0,001$).

Изменений протромбинового времени свёртывания, отражающих состояние внешнего пути коагуляционного гемостаза, не отмечалось.

Наряду с повышением активности внутреннего пути, на конечном этапе свертывания наблюдалась гипокоагуляция, что проявлялось в удлинении тромбинового времени на 28% ($p < 0,001$) и времени СFT на 71% ($p < 0,001$).

Стоит отметить, что изменений концентрации РФМК и фибриногена также зарегистрировано не было.

Уровень важнейшего антикоагулянта антитромбина III повышался на 12% ($p < 0,001$), фибринолитическая активность плазмы крови снижалась по сравнению с контрольным уровнем на 28% ($p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 42) и опытной (рисунок 43) групп, после воздействия общей гипертермии в течение 33 минут по прошествии 24 часов восстановительного периода.

Таблица 14

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 24-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 558,0 [545,0÷576,0] | 481,0 [443,3÷530,0] | <0,01 |
| Агрегация, макс. знач. | 28,6 [22,6÷32,6] | 31,1 [31,1÷32,3] | >0,05 |
| АПТВ, с | 17,0 [16,7÷17,4] | 15,2 [14,6÷ 15,5] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,7 [20,6÷22,5] | 20,9 [19,2÷22,5] | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 27,7 [26,5÷29,4] | 36,6 [34,9÷36,9] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 52,6 [49,0÷54,5] | 58,0 [55,0÷59,5] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,8÷3,0] | 2,9 [2,7÷3,3] | >0,05 |
| АТ III, % | 101,2 [97,7÷104,5] | 113,3 [110,8÷116,3] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 645,0 [630,0÷690,0] | 840,0 [825,0÷900,0] | <0,001 |
| СТ, с | 298,0 [289,8÷305,3] | 158,0 [153,3÷165,3] | <0,001 |
| α ° | 72,0 [69,5÷73,5] | 79,0 [77,3÷81,3] | <0,001 |
| СФТ, с | 91,0 [88,0÷93,3] | 156,0 [147,5÷164,3] | <0,001 |
| МСФ, мм | 64,0 [61,0÷65,8] | 71,0 [64,3÷74,0] | >0,05 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,0] | 0,0 [0,0÷0,8] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

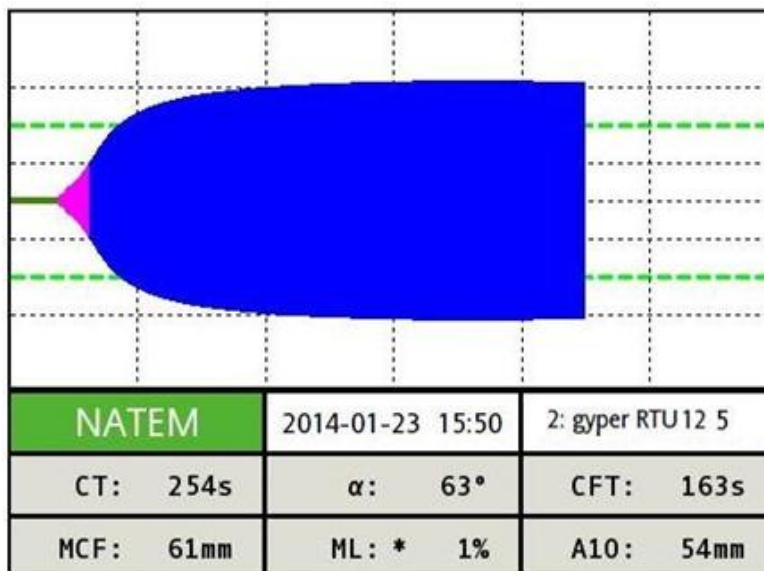


Рисунок 42. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 2), зарегистрированная через 24 часа после окончания 33-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

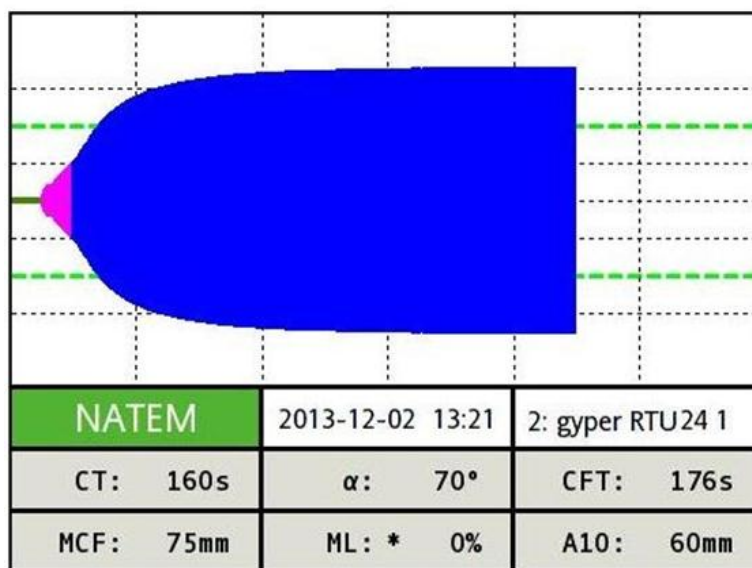


Рисунок 43. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 1), что по окончании 24-часового восстановительного периода после после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

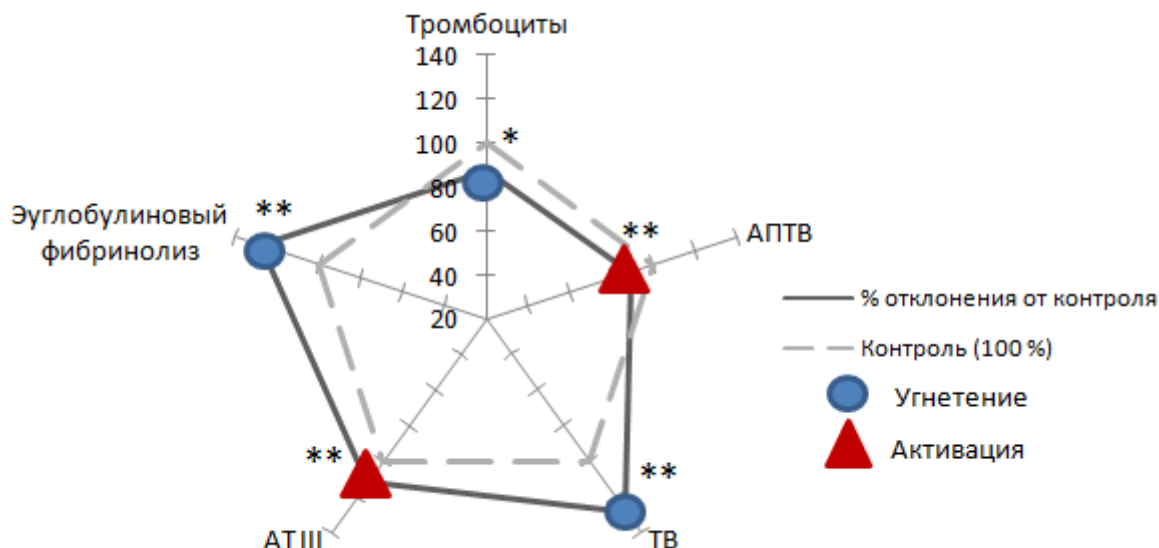


Рисунок 44. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») и по истечении 24 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

По окончании 24-часового восстановительного периода после однократного 33-минутного гипертермического воздействия было зарегистрировано угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, при этом выявлялась гиперкоагуляция на внутреннем и гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови, на фоне повышения уровня антитромбина III и угнетения фибринолитической системы крови.

Состояние системы гемостаза крыс по истечении 48-часового восстановительного периода после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс по окончании 48-часового восстановительного периода после достижения лабораторными животными стадии «разгара теплового удара» при однократном гипертермическом воздействии представлены в таблице 15.

Коагулограмма, зарегистрированная по окончании 48-часового восстановительного периода после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=15) | p |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 572,0 [549,5÷580,0] | 517,0 [513,5÷566,5] | <0,01 |
| Агрегация, макс. знач. | 29,6 [24,6÷34,5] | 37,0 [35,8÷38,1] | <0,001 |
| АПТВ, с | 17,2 [16,8÷17,6] | 18,9 [18,3÷19,4] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 21,9 [21,7÷22,8] | 25,4 [25,0÷26,1] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 32,4 [31,6÷33,0] | 32,7 [32,3÷32,8] | >0,05 |
| ВПФМ, с | 54,4 [52,0÷57,6] | 49,9 [46,6÷51,8] | <0,01 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,8÷2,9] | 2,4 [2,2÷2,4] | <0,001 |
| АТ III, % | 101,0 [99,5÷101,2] | 114,7 [112,6÷115,9] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 630,0 [610,0÷630,0] | 940,0 [840,0÷1050,0] | <0,001 |
| СТ, с | 271,0 [259,3÷283,5] | 300,0 [298,3÷305,3] | <0,001 |
| α ° | 71,0 [68,0÷72,0] | 67,0 [62,5÷69,8] | >0,05 |
| СФТ, с | 97,0 [94,8÷98,8] | 121,0 [120,0÷129,8] | <0,001 |
| МСФ, мм | 60,0 [58,5÷65,5] | 61,0 [55,3÷66,0] | >0,05 |
| ML, % | 9,0 [8,25÷9,75] | 0,0 [0,0÷0,8] | <0,001 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентилю выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Согласно данным из таблицы 15, у крыс опытной группы количество тромбоцитов снижалось на 7% ($p < 0,01$), при этом в экспериментальной группе было зафиксировано увеличение их агрегационной активности на 25% ($p < 0,001$).

Коагуляционный гемостаз отреагировал на такой по продолжительности восстановительный период после однократного гипертермического воздействия

гипокоагуляцией по внутреннему и по внешнему пути свертывания плазмы крови. Так, АПТВ в опытной группе крыс повышалось на 11% ($p<0,001$), протромбиновое время – на 15% ($p<0,001$). На ТЭГ отмечалось удлинение времени СТ на 11% ($p<0,001$).

Уровень основного субстрата свертывающей системы крови – фибриногена – снижался на 21% ($p<0,001$).

Антикоагулянтная система плазмы крови экспериментальной группы животных отреагировала повышением антитромбина III на 13% ($p<0,001$) и, что немаловажно, выраженным угнетением фибринолитической активности на 57% ($p<0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 45) и опытной (рисунок 46) групп, после воздействия общей гипертермии в течении 33 минут по прошествии 48 часов восстановительного периода.

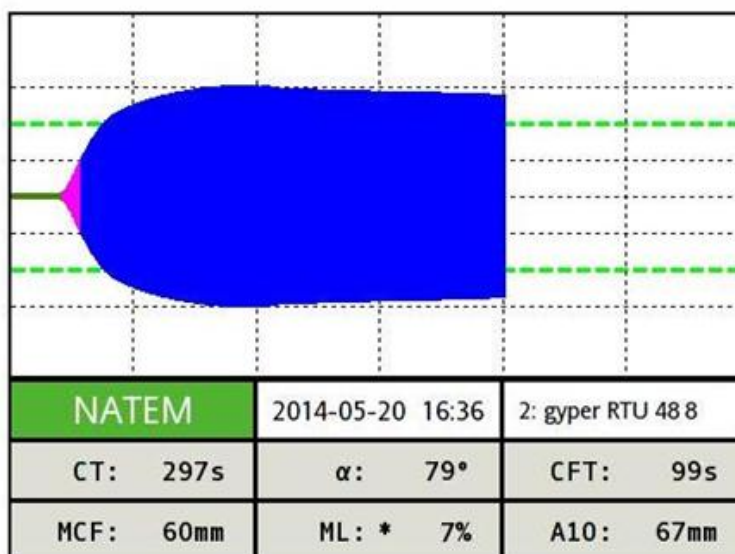


Рисунок 45. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 8), зарегистрированная через 48 часов после окончания 33-минутной экспозиции в термостате при комнатной температуре

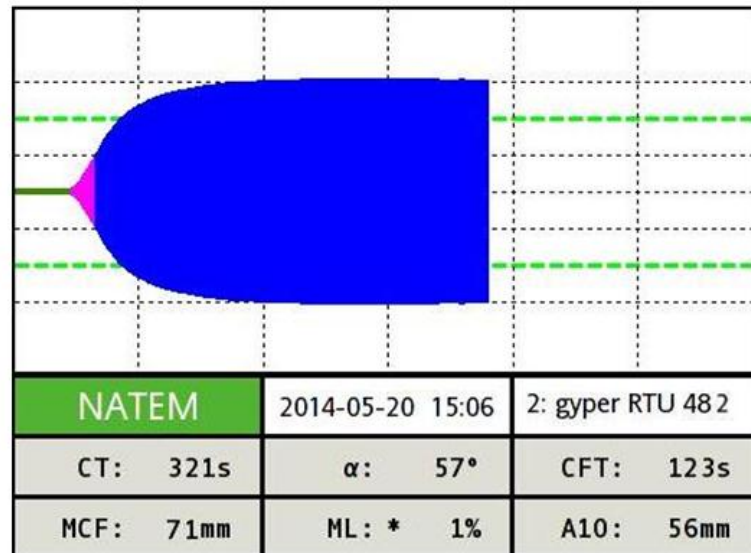


Рисунок 46. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 2), зарегистрированная по окончании 48-часового восстановительного периода после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

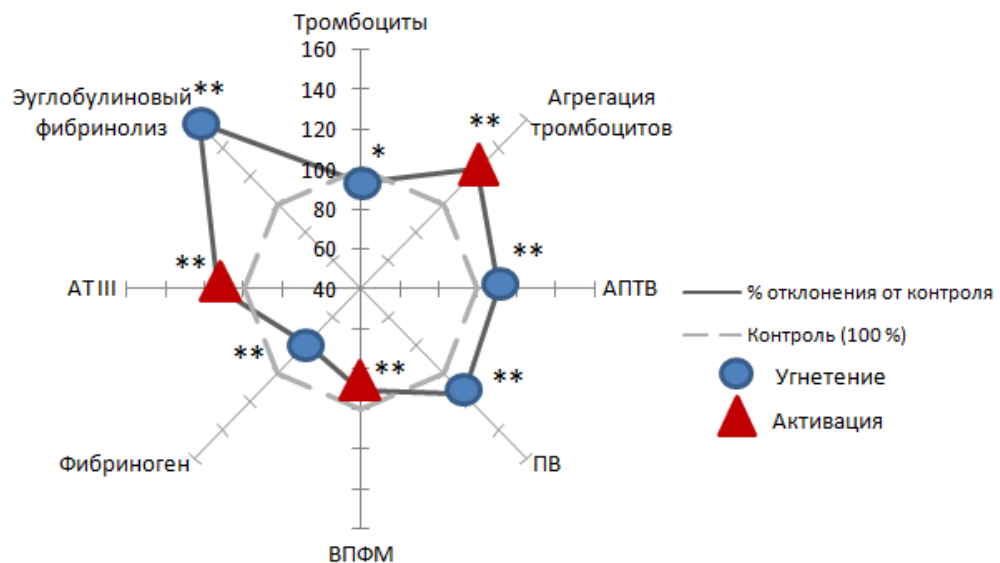


Рисунок 47. Показатели системы гемостаза крыс после достижения ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») и по истечении 48 часов восстановительного периода

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, по окончании 48-часового восстановительного периода после однократного 33-минутного гипертермического воздействия была зарегистрирована активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, при этом выявлялась гипокоагуляция на внутреннем и внешнем путях активации плазменного гемостаза, гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови, снижение уровня фибриногена и повышение уровня антитромбина-III, на фоне угнетения активности фибринолитической системы крови.

**Показатели системы гемостаза крыс
по истечении 5, 12, 24 и 48-часового восстановительного периода после
достижения ректальной температуры 43,2 °С
(стадия «разгара теплового удара»)**

В ходе описанных выше экспериментов (раздел 3.2.2) были последовательно оценены различные показатели системы гемостаза по мере увеличения продолжительности восстановительного периода (через 5, 12, 24 и 48 часов) после окончания однократного общего гипертермического воздействия. Для оценки динамики исследованных показателей на протяжении первых двух суток восстановительного периода ниже представлены гистограммы, отражающие изменение наиболее существенных показателей коагулограммы (длительность ВПФМ, уровень РФМК, содержание антикоагулянтов и активность фибринолитической системы крови).

Динамика изменений ВПФМ плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 48.

Сразу после окончания воздействия 33-минутной однократной гипертермической нагрузки (стадия «разгара теплового удара») у опытных животных отмечалось удлинение времени полимеризации фибрин-мономеров. К 5 часам восстановительного периода данный показатель нормализовался. К окончанию 12 часов отставленного периода тенденция к укорочению описываемого показателя, зафиксированная на 5-часовой отметке, приводила к

достоверному укорочению ВПФМ. Затем по завершении первых суток данный показатель возвращался к уровню значений контрольной группы, однако к завершению 48-часового восстановительного периода вновь была зарегистрирована гиперкоагуляция.

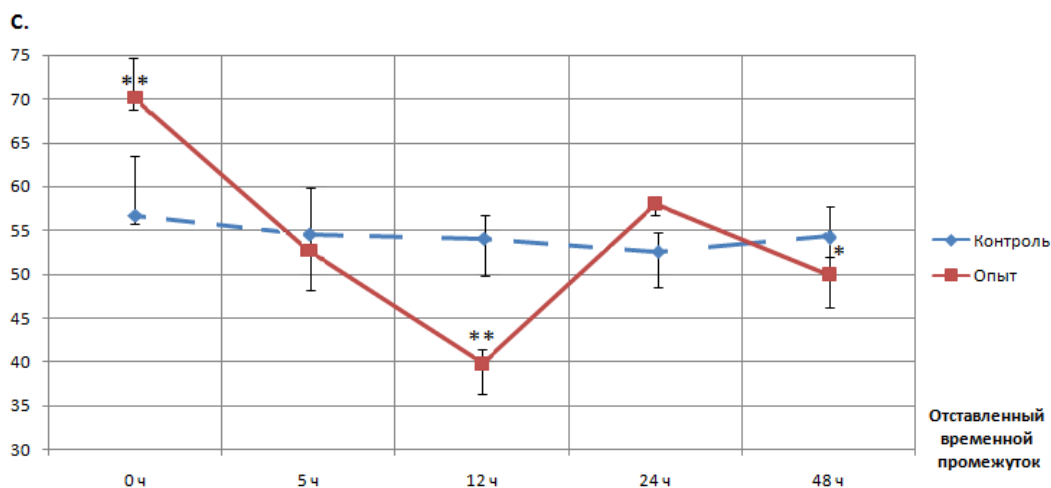


Рисунок 48. ВПФМ по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Характер изменений уровня РФМК плазмы крови у экспериментальных животных представлен на рисунке 49.

Сразу по истечении 33 минут однократного общего перегревания достоверных изменений уровня РФМК зафиксировано не было. Однако в дальнейшем, по завершении 5 и 12 часов восстановительного временного промежутка после окончания гипертермического воздействия, было установлено повышение уровня РФМК, с его нормализацией к окончанию первых суток, а также на протяжении последующих вторых суток восстановительного периода.

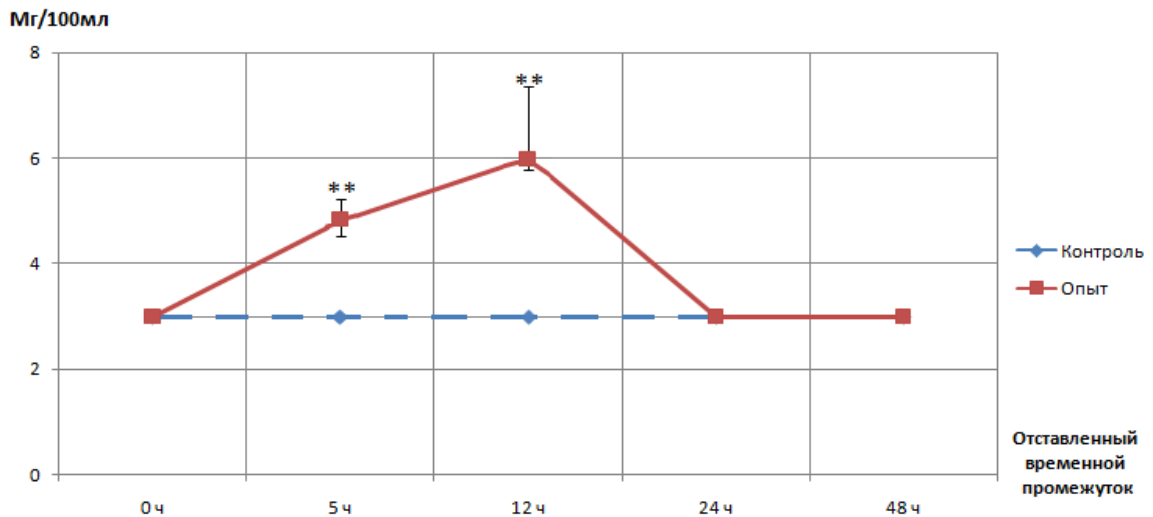


Рисунок 49. Уровень РФМК по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Динамика изменений антикоагулянтной активности плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 50.

Выявлено, что сразу по завершении 33-минутной однократной гипертермической нагрузки достоверных изменений антикоагулянтной активности системы гемостаза зарегистрировано не было. По прошествии 5, а также 12 часов восстановительного периода регистрировалось снижение уровня АТ-III, однако к 24 часам отставленного временного промежутка он уже превышал показатели контрольной группы и сохранялся на данной отметке до окончания вторых суток восстановительного периода.

Динамика изменений фибринолитической активности плазмы крови у экспериментальных животных представлена на рисунке 51.

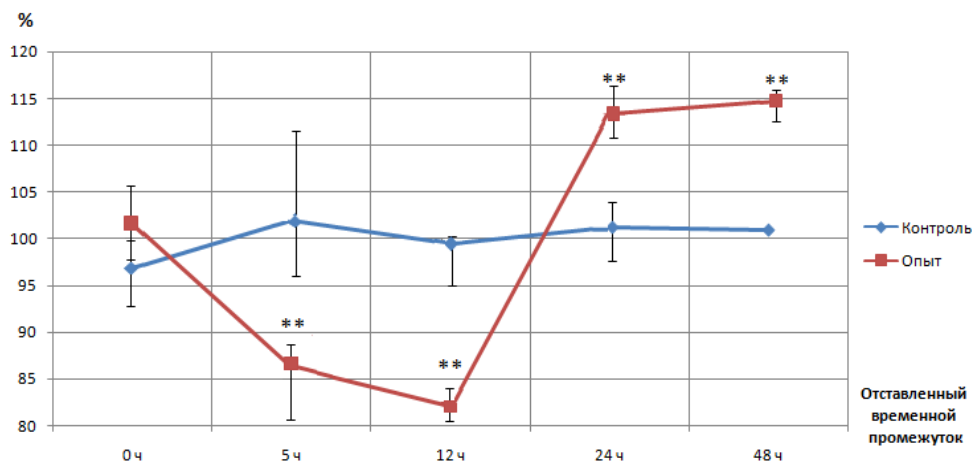


Рисунок 50 Активность антитромбина III по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Анализ полученных результатов показал, что сразу по завершении 33-минутной однократной гипертермической нагрузки активность фибринолитической системы повышалась. Однако уже через 5 часов восстановительного периода регистрировалось угнетение фибринолитической активности плазмы крови. Последующие наблюдения в течение двух суток показали, что данная тенденция лишь усугублялась на протяжении оставшихся 12-, 24- и 48-часовых отрезков восстановительного периода.

Таким образом, выявлено, что сразу по завершении однократного общего перегревания организма экспериментальных животных до стадии «разгара теплового удара» (ректальная температура 43,2 °С) со стороны системы гемостаза формировалось состояние, выражающееся в угнетении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы. Далее, по прошествии 5 часов восстановительного периода после окончания однократного общего перегревания, при сохраняющемся угнетении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза,

регистрировалась гипокоагуляция как на внутреннем и внешнем путях активации свертывания крови, так и на конечном его этапе.

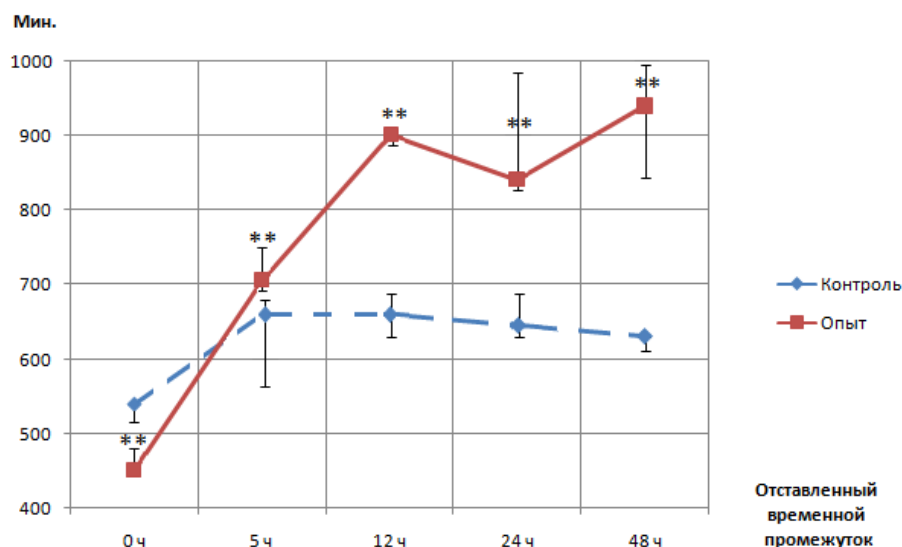


Рисунок 51. Фибринолитическая активность по завершении отставленного периода длительностью 5, 12, 24 и 48 часов после достижения крысами ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара»)

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Однако, наряду с этим, был выявлен и целый ряд маркёров, характерных для состояния тромботической готовности [79]: повышение уровня РФМК, снижение уровня антикоагулянтов и угнетение фибринолитической системы плазмы крови. Анализ показателей, оценивающих состояние системы гемостаза по прошествии 12 часов восстановительного периода, выявлял дальнейшее усугубление риска возникновения тромботического состояния. По-прежнему на критическом уровне оставались маркёры, характерные для состояния тромботической готовности (повышенная концентрация РФМК в плазме крови, снижение антитромбина III и угнетение фибринолитической активности крови). Кроме того, по истечении 12-часового отрезка восстановительного периода впервые были зарегистрированы гиперкоагуляционные сдвиги как на начальном, так и конечном этапе плазменного гемостаза.

В дальнейшем, по истечении первых суток после однократного общего перегревания до стадии «разгара теплового удара», была выявлена тенденция к восстановлению до исходного уровня ряда показателей системы гемостаза. Так, концентрация РФМК в плазме крови возвращалась к значениям контрольной группы. Активность антикоагулянтов по истечении первых суток восстановительного периода даже превышала контрольные значения. По-прежнему регистрировалось угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. При этом сохранялись зарегистрированные ранее гиперкоагуляция на внутреннем и гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови на фоне угнетения фибринолитической системы крови.

Последующие (вторые) сутки восстановительного периода внесли некоторые коррективы в состояние параметров системы гемостаза. 48-часовой восстановительный период характеризовался уже активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, при этом регистрировалась гипокоагуляция на внутреннем и внешнем путях активации свертывания крови, а также гиперкоагуляция на его конечном этапе на фоне сниженной концентрации фибриногена.

На прежнем уровне относительно окончания первых суток восстановительного периода оставались повышенная концентрация антитромбина III, а также низкая активность фибринолитической системы крови.

Таким образом, данные гемостазиологической картины, изложенные выше, позволяют заключить, что развитие состояния тромботической готовности в ходе динамических наблюдений после однократного общего перегревания до стадии «разгара теплового удара» приходилось на 12-часовой отрезок восстановительного периода. В последующем (начиная с первых суток наблюдений) регистрировалась некоторая стабилизация гемостазиологической картины, выражающаяся в снижении описанного на более ранних этапах восстановительного периода риска развития состояния тромботической готовности. Однако угнетение фибринолитической активности плазмы крови на фоне вновь активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания, зарегистрированное к окончанию вторых суток

восстановительного периода, не позволяют охарактеризовать суммарное состояние системы гемостаза как полноценное восстановление её параметров к исходному уровню.

3.3 Состояние системы гемостаза крыс при многократном ежедневном общем перегревании

Основные механизмы физиологических эффектов общих тепловых воздействий связаны как с непосредственными реакциями систем организма в ответ на однократное перегревание, так и с долгосрочными структурно-функциональными изменениями, сопровождающими процесс адаптации организма к повторяющимся тепловым воздействиям. При этом первая группа физиологических механизмов на данный момент достаточно хорошо изучена, в то время как адаптационным сдвигам при тренировках к экзогенной гипертермии уделено значительно меньше внимания. Между тем именно долговременные приспособительные сдвиги в организме должны быть основной целью тренировочного или реабилитационного процесса [37].

Исходя из вышесказанного, целью экспериментов, материалы которых представлены в настоящей главе, явилось исследование влияния многократного воздействия общей гипертермии на состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у крыс линии Wistar. Для этого было проведено 8 серий экспериментов.

Забор крови у экспериментальных животных проводился на 7-й, 15-й и 30-й день гипертермических нагрузок сразу по достижении ими стадии «двигательного возбуждения» общего перегревания (нахождение лабораторных животных в термостате при 45 °С в среднем в течение 19 минут, приводящее к повышению ректальной температуры животных до 41,7 °С), а также через сутки после завершения описанного выше цикла 30-дневных общих гипертермических воздействий [58, 108].

Выбор данной продолжительности тренировочного воздействия, соответствующей стадии «двигательного возбуждения», был обусловлен

регистрацией признаков, выраженной тромбинемии сразу по окончании однократной 19-минутной общей гипертермии (см. раздел 3.1.2). Наблюдение за состоянием основных маркёров тромбинемии в динамике на протяжении месяца ежедневных воздействий данной интенсивности, а также выявление возможных адаптационных резервов системы гемостаза при данном виде общего перегревания явилось основной задачей данного экспериментального блока.

3.3.1 Состояние системы гемостаза крыс на различных этапах 30-дневного воздействия многократной общей гипертермии в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Состояние системы гемостаза крыс при 7-дневном общем многократном гипертермическом воздействии

Результаты исследования реакции системы гемостаза у крыс на 19-минутное общее перегревание в течение 7 дней гипертермических воздействий представлены в таблице 16.

Как видно из таблицы 16, у экспериментальных животных со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на 7 день после ежедневного общего гипертермического воздействия выявлялось снижение количества тромбоцитов на 14% ($p < 0,001$) и повышение их агрегационной активности на 24% ($p < 0,01$).

Вместе с тем было зарегистрировано повышение активности контактной фазы гемокоагуляции, что проявлялось в укорочении АПТВ – на 13% ($p < 0,001$), а также укорочении одного из показателей ТЭГ – СТ на 7% ($p < 0,001$). Кроме того, происходила активация конечного пути свертывания крови, что подтверждалось укорочением тромбинового времени на 9% ($p < 0,001$) и ускорением времени полимеризации фибрин-мономеров на 37% ($p < 0,001$). По результатам тромбоэластограммы также было зарегистрировано укорочение времени CFT – на 66% ($p < 0,001$), повышение α° – на 30% ($p < 0,001$) и увеличение максимальной

амплитуды ТЭГ – МСФ на 18% ($p < 0,001$), что подтверждает наличие системных гиперкоагуляционных сдвигов.

Таблица 16

Коагулограмма, зарегистрированная по истечении 7-дневного многократного общего перегревания при 45 °С в течение 19 минут

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=10) | p |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 529,5 [512,3÷592,5] | 481,0 [473,0÷486,0] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 28,3 [28,2÷31,8] | 37,9 [33,4÷38,8] | <0,01 |
| АПТВ, с | 16,4 [15,5÷16,7] | 13,8 [13,2÷14,9] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 23,1 [23,0÷23,2] | 22,2 [21,4÷ 22,9] | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 28,2 [27,6÷29,2] | 25,6 [25,4÷26,4] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 57,4 [54,4÷61,0] | 37,1 [35,5÷37,7] | <0,001 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 4,5 [3,9÷5,1] | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,6÷3,1] | 3,2 [3,1÷3,3] | <0,001 |
| АТ III, % | 100,4 [98,6÷103,0] | 110,9 [109,6÷114,6] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 510,0 [510,0÷540,0] | 900,0 [900,0÷900,0] | <0,001 |
| СТ, с | 208,0 [206,3÷209,5] | 193,0 [189,0÷198,3] | <0,001 |
| α ° | 68,0 [64,3÷70,3] | 82,0 [79,3÷85,5] | <0,001 |
| СФТ, с | 114,0 [112,0÷116,8] | 39,0 [36,5÷41,3] | <0,001 |
| МСФ, мм | 63,0 [60,3÷65,0] | 74,0 [73,0÷76,0] | <0,001 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,8] | 1,0 [0,0÷1,0] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время

коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Уровень фибриногена после 7-дневного общего гипертермического воздействия повышался на 10% ($p < 0,001$), при этом концентрация РФМК возрастала на 50% ($p < 0,001$).

Антикоагулянтная система плазмы крови экспериментальной группы животных отреагировала повышением антитромбина III на 11% ($p < 0,001$). В то же время было зарегистрировано выраженное угнетение фибринолитической активности на 47% ($p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 52) и опытной (рисунок 53) групп.

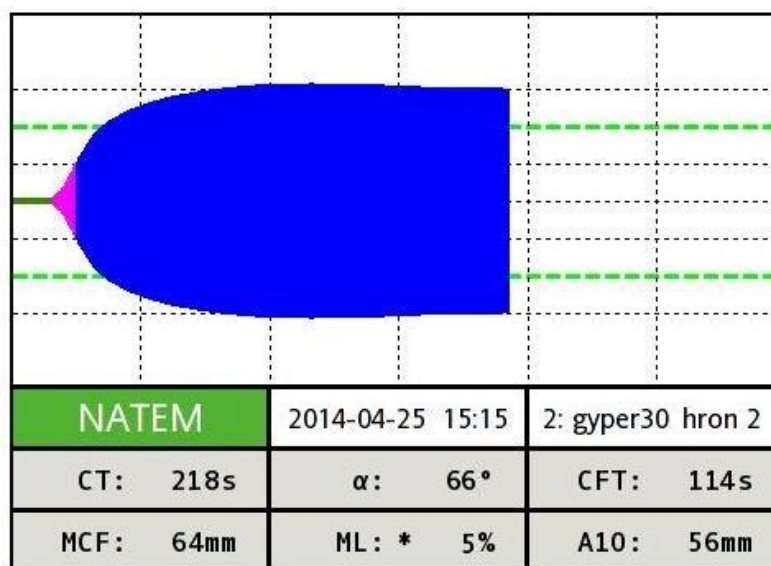


Рисунок 52. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 2), зарегистрированная сразу по завершении 7-дневной 19-минутной экспозиции при комнатной температуре

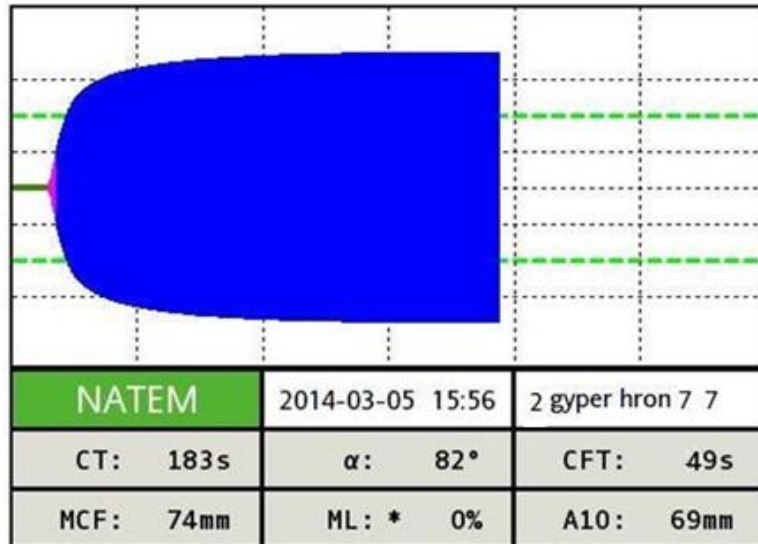


Рисунок 53. Тромбоэластограмма (опытное группа, животное № 7), зарегистрированная сразу по завершении 7-дневной 19-минутной экспозиции при температуре 45 °С

Изменения показателей системы гемостаза при 7-дневном многократном общем перегревании представлены на рисунке 54.

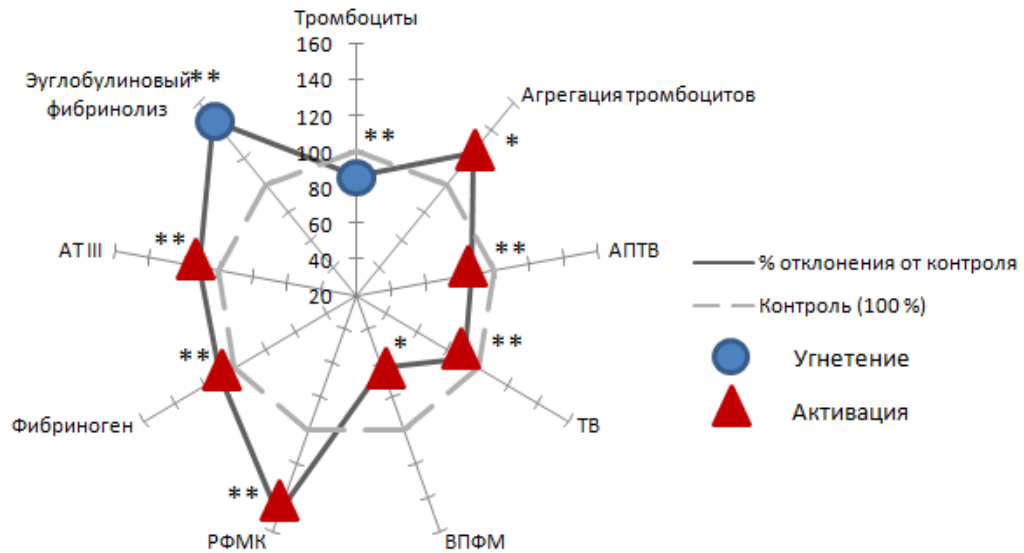


Рисунок 54. Показатели системы гемостаза крыс при 7-дневном многократном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, многократное 7-дневное общее гипертермическое воздействие на экспериментальных животных приводило к активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляции по внутреннему пути активации плазменного гемостаза, а также на конечных его этапах. Кроме того, повышался уровень РФМК, фибриногена, а также регистрировалось возрастание концентрации антикоагулянтов плазмы на фоне угнетения фибринолитической активности крови.

Состояние системы гемостаза крыс при 15-дневном общем многократном гипертермическом воздействии

Результаты исследования реакции системы гемостаза у крыс по истечении 15-дневных общих гипертермических нагрузок представлены в таблице 17.

Как видно из данных таблицы 17, у крыс опытной группы по истечении 15-дневных нагрузок по сравнению с данными, зарегистрированными на 7-й день эксперимента, количество тромбоцитов оставалось по-прежнему на низком уровне и было снижено относительно контроля на 16% ($p < 0,001$), в то время, как их агрегационная активность восстанавливалась до исходных значений.

Коагуляционный гемостаз отреагировал на такой вид многократного гипертермического воздействия гипокоагуляцией по внутреннему и внешнему путям активации свертывания плазмы крови. Так, АПТВ в опытной группе крыс удлинялось на 5% ($p < 0,001$), а протромбиновое время – на 7% ($p < 0,01$). Также отмечалось удлинение времени коагуляции СТ на 25% ($p < 0,01$).

В то же время на конечном этапе образования кровяной протромбиназы была зафиксирована гиперкоагуляция. Следствием этого являлось укорочение тромбинового времени на 14% ($p < 0,001$) и времени полимеризации фибрин-мономеров – на 15% ($p < 0,001$). По данным тромбоэластограммы также регистрировалось укорочение CFT на 25% ($p < 0,001$) и увеличение α° на 6% ($p < 0,001$).

Коагулограмма, зарегистрированная по истечении 15-дневного многократного
общего перегревания при 45 °С в течение 19 минут

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=10) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 586,5 [563,0÷601,5] | 481,0 [475,0÷494,8] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 35,1 [30,4÷36,5] | 29,9 [26,3÷25,0] | >0,05 |
| АПТВ, с | 15,9 [15,6÷16,4] | 17,1 [16,3÷17,4] | <0,001 |
| Протромбиновое время, с | 22,4 [21,7÷24,2] | 24,3 [23,8÷ 25,0] | <0,01 |
| Тромбиновое время, с | 27,9 [27,0÷29,0] | 24,3 [24,0÷24,8] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 57,9 [54,3÷63,2] | 50,3 [49,2÷53,2] | <0,001 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,7 [2,5÷3,1] | 2,9 [2,7÷3,0] | >0,05 |
| АТ III, % | 98,2 [95,4÷100,6] | 119,6 [118,5÷120,0] | <0,001 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 690,0 [529,5÷690,0] | 900,0 [840,0÷930,0] | <0,001 |
| СТ, с | 231,0 [218,3÷234,0] | 289,0 [273,5÷295,8] | <0,01 |
| α ° | 72,0 [70,3÷74,5] | 76,0 [75,3÷77,8] | <0,001 |
| СФТ, с | 95,0 [90,0÷97,8] | 71,0 [66,5÷75,5] | <0,001 |
| МСФ, мм | 64,0 [63,3÷64,8] | 69,0 [65,0÷69,8] | >0,05 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,8] | 1,0 [0,0÷1,0] | >0,05 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Уровень фибриногена, РФМК при данном виде гипертермической нагрузки восстанавливался до контрольных значений.

По-прежнему со стороны концентрации антикоагулянтов плазмы крови опытной группы животных регистрировалось повышение уровня антитромбина III на 21% ($p < 0,001$).

Также ежедневное 15-дневное общее гипертермическое воздействие сопровождалось угнетением фибринолитической системы плазмы крови, что выражалась в снижении ее активности на 37% ($p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 55) и опытной (рисунок 56) групп.

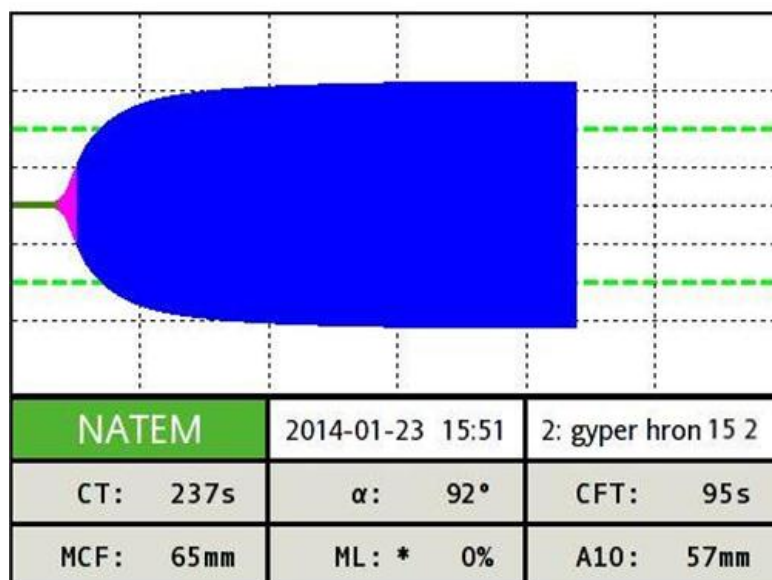


Рисунок 55. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 2), зарегистрированная сразу по завершении 15-дневной 19-минутной экспозиции при комнатной температуре

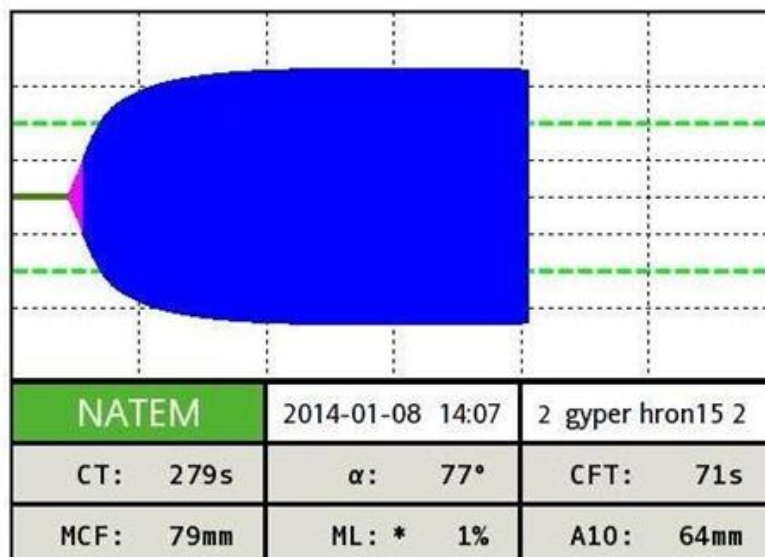


Рисунок 56. Тромбоэластограмма (опытное группа, животное № 2), зарегистрированная сразу по завершении 15-дневной 19-минутной экспозиции при температуре 45 °С

Изменения показателей системы гемостаза по истечении 15-дневного многократного общего перегревания представлены на рисунке 57.

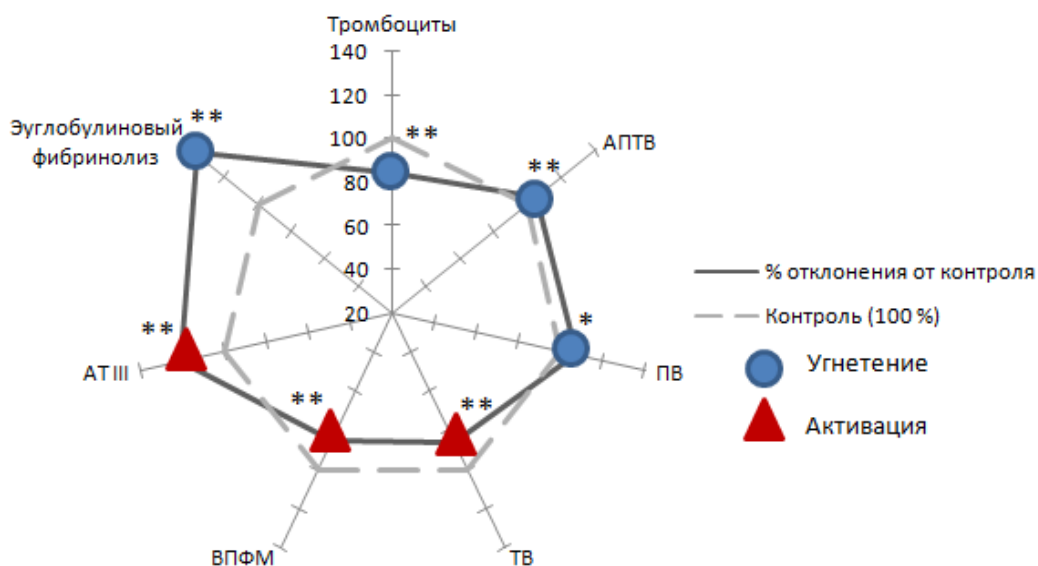


Рисунок 57. Показатели системы гемостаза крыс при 15-дневном многократном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Таким образом, ежедневное 15-кратное гипертермическое воздействие на экспериментальных животных приводило к частичному восстановлению

показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а также гиперкоагуляции на внутреннем и внешнем путях активации свертывания крови. По сравнению с данными предыдущего тренировочного периода, после 15 дней общего перегревания регистрировалась гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови. Уровни фибриногена и РФМК восстанавливались до контрольных значений. В то же время сохранялась повышенная концентрация антикоагулянтов плазмы и продолжалось угнетение фибринолитической системы крови.

Состояние системы гемостаза крыс при 30-дневном общем многократном гипертермическом воздействии

Для того, чтобы оценить изменения в свертывающей системе крови экспериментальных животных, подвергавшихся воздействиям многократной ежедневной гипертермии на протяжении 30 дней, была выполнена следующая серия экспериментов.

Состояние системы гемостаза у данной группы крыс отражено в таблице 18.

Гипертермическое тренировочное воздействие такой продолжительности вызывало угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, сопровождаясь снижением количества тромбоцитов на 19% ($p < 0,001$) и их агрегационной активности – на 24% ($p < 0,01$).

Коагуляционный гемостаз отреагировал на такой вид гипертермического воздействия гипокоагуляцией по внутреннему и внешнему путям активации свертывания плазмы крови.

Коагулограмма, зарегистрированная по истечении 30-дневного многократного
общего перегрева при 45 °С в течение 19 минут

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=10) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 560,5 [550,5÷574,8] | 458,5 [425,0÷486,8] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 32,2 [31,4÷33,6] | 22,9 [22,4÷23,3] | <0,01 |
| АПТВ, с | 16,6 [15,0÷17,4] | 19,1 [17,3÷20,1] | <0,01 |
| Протромбиновое время, с | 23,2 [22,5÷23,8] | 25,4 [25,0÷ 25,8] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 28,7 [28,2÷29,4] | 26,5 [26,3÷27,0] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 55,8 [52,9÷57,2] | 53,7 [51,2÷56,0] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,8 [2,7÷3,0] | 3,0 [2,7÷3,3] | >0,05 |
| АТ III, % | 104,1 [99,3÷106,3] | 98,7 [91,2÷99,7] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 690,0 [645,0÷690,0] | 330,0 [292,5÷360,0] | <0,001 |
| СТ, с | 272,0 [258,8÷276,0] | 290,0 [286,3÷296,0] | <0,001 |
| α ° | 67,0 [68,0÷70,5] | 70,0 [68,5÷70,0] | <0,001 |
| CFT, с | 124,0 [117,0÷128,3] | 100,0 [96,8÷101,3] | <0,001 |
| MCF, мм | 59,0 [55,0÷63,3] | 49,0 [44,8÷51,3] | <0,001 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,0] | 44,0 [39,0÷46,0] | <0,001 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; MCF – максимальная амплитуда ТЭГ; CFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Так, АПТВ в экспериментальной группе животных повышалось на 15% ($p<0,01$), протромбиновое время – на 9% ($p<0,001$), время коагуляции СТ – на 7% ($p<0,001$). На конечном этапе была зафиксирована гиперкоагуляция, что подтверждалось снижением тромбинового времени на 8% ($p<0,001$), укорочением показателей СФТ на 19% ($p<0,001$) и повышением α° на 5% ($p<0,001$).

Изменений уровня РФМК и фибриногена вновь, как и на предыдущем временном отрезке, зафиксировано не было.

Время спонтанного эуглобулинового фибринолиза плазмы крови после такого вида гипертермии сокращалось на 53% ($p<0,001$), также отмечалось повышение показателя ТЭГ – ML в 44 раза ($p<0,001$), что указывало на значительную активацию фибринолитической способности плазмы крови.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 58) и опытной (рисунок 59) групп.

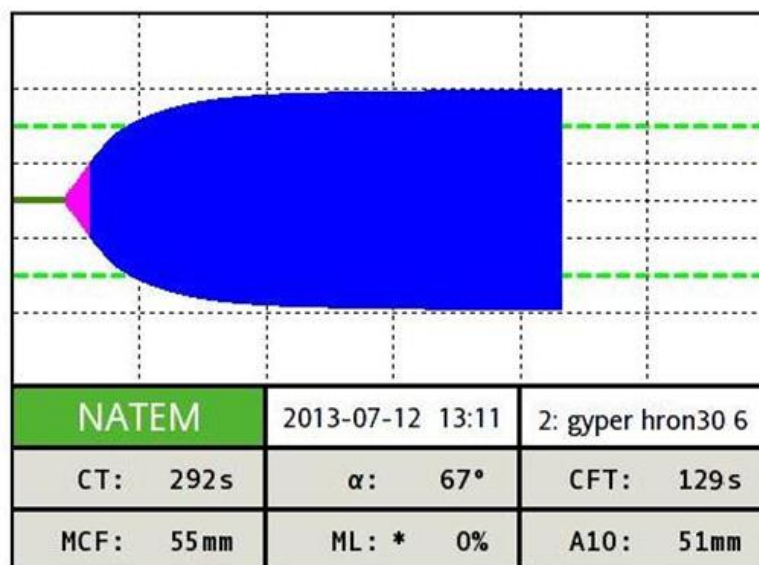


Рисунок 58. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 6), зарегистрированная сразу по завершении 30-дневной 19-минутной экспозиции при комнатной температуре

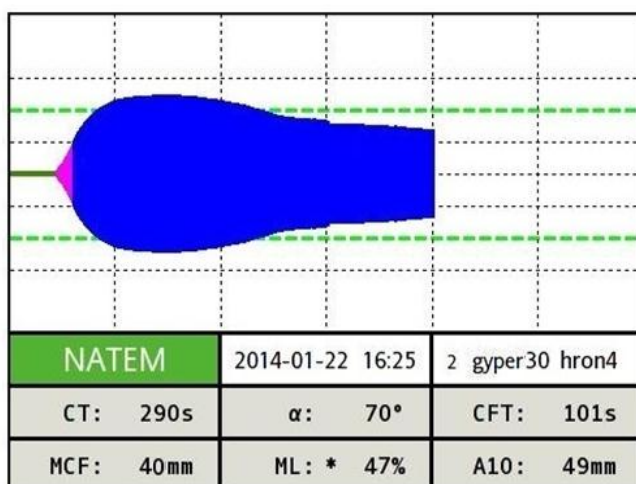


Рисунок 59. Тромбоэластограмма (опытное группа, животное № 4), зарегистрированная сразу по завершении 30-дневной 19-минутной экспозиции при температуре 45 °С

Изменения показателей системы гемостаза при 30-дневном многократном общем перегревании представлены на рисунке 60.

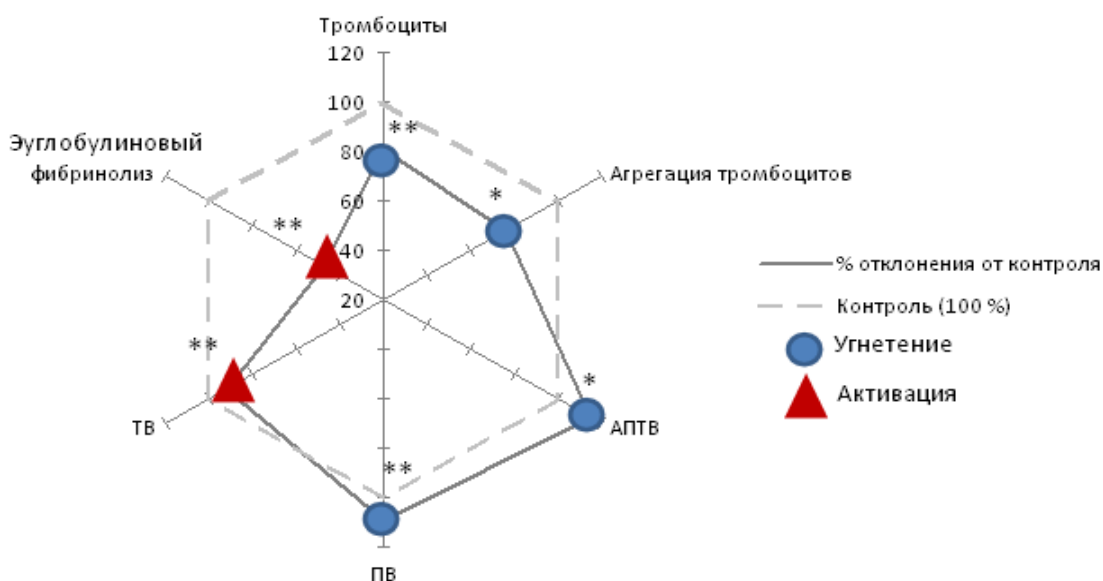


Рисунок 60. Показатели системы гемостаза крыс при 30-дневном многократном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$.

Из представленных данных видно, что ежедневное 30-кратное общее гипертермическое воздействие на экспериментальных животных приводило к угнетению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гипокоагуляции как по внутреннему, так и по внешнему путям активации плазменного гемостаза. При этом регистрировалась гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы на фоне выраженной активации фибринолитической системы крови.

Показатели системы гемостаза при действии общей многократной гипертермии на протяжении 30-ти суток

В ходе описанных выше экспериментов были последовательно оценены различные показатели системы гемостаза по мере увеличения продолжительности многократного общего перегревания. Для выявления закономерностей развития определенных состояний системы гемостаза на всём протяжении эксперимента ниже представлены гистограммы, отражающие динамику изменения наиболее существенных показателей коагулограммы после 7-, 15- и 30-дневного гипертермического воздействия (длительность ВПФМ, уровень РФМК, содержание антикоагулянтов и активность фибринолитической системы крови).

Динамика времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов плазмы крови у экспериментальных животных на протяжении 30-ти суток при действии многократной гипертермической нагрузки до достижения стадии «двигательного возбуждения» представлена на рисунке 61.

Установлено, что после однократного 19-минутного общего перегревания до достижения стадии «двигательного возбуждения» (величина показателя отражена на отметке «1 день» (рисунок 61)) у крыс опытной группы происходило укорочение времени полимеризации фибрин-мономерных комплексов плазмы крови. При 7-дневном общем гипертермическом воздействии регистрировалось ещё более выраженное укорочение ВПФМ. На отметке – «15 день» тренировочной гипертермии зафиксированное ранее укорочение времени полимеризации фибрина-мономера по-прежнему сохранялось. Восстановление

данного показателя до контрольных величин происходило лишь к окончанию месяца тренировок.

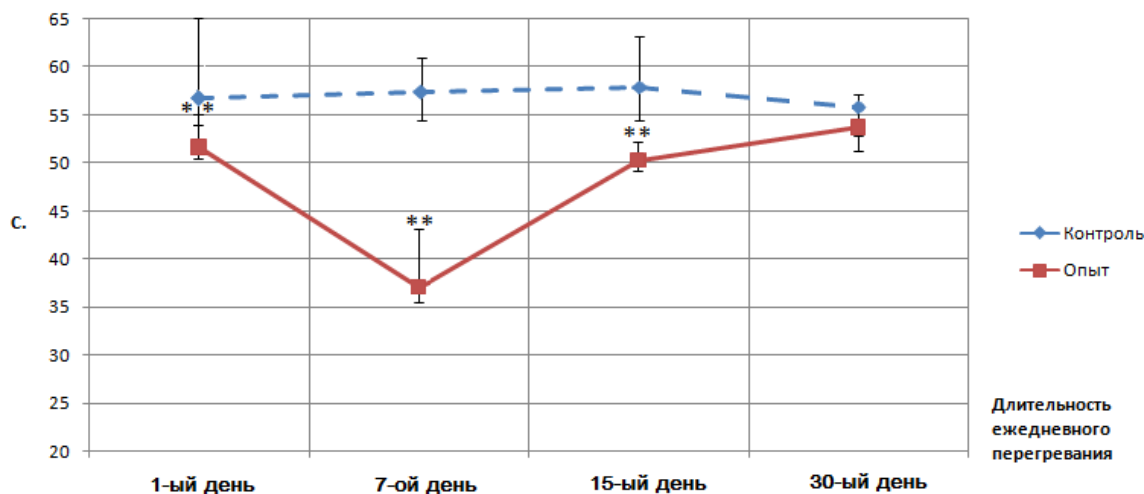


Рисунок 61. ВПФМ при ежедневном 30-кратном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Динамика уровня РФМК плазмы крови у экспериментальных животных на протяжении 30-ти суток при действии многократной гипертермической нагрузки при 45 °С в течение 19 минут представлена на рисунке 62.

Сразу по окончании 19-минутного гипертермического воздействия, а также при 7-дневном общем перегревании фиксировалось повышение уровня РФМК. Однако уже при 15-дневном многократном гипертермическом воздействии изменений уровня РФМК зарегистрировано не было. Отсутствие изменения в уровне данного показателя отмечалось вплоть до окончания месяца гипертермических тренировок.

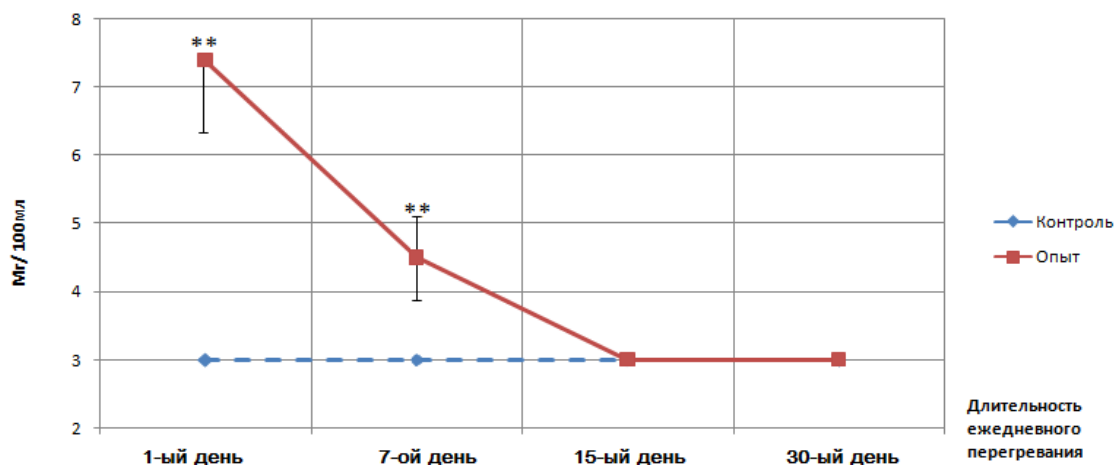


Рисунок 62. Уровень РФМК при ежедневном 30-кратном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Динамика изменения антикоагулянтной активности плазмы крови у экспериментальных животных на протяжении 30-ти суток при действии многократной гипертермической нагрузки при 45 °С в течение 19 минут представлена на рисунке 63.

Как видно из рисунка 63, сразу по окончании 19-минутного общего гипертермического воздействия происходило достоверное снижение активности антитромбина III. Однако при 7- и 15-дневном общем перегревании уже регистрировалось повышение уровня антикоагулянтной активности плазмы крови. Восстановление концентрации антитромбина III до уровня контрольной группы было зафиксировано лишь по окончании месяца общих гипертермических воздействий.

Динамика изменения активности фибринолитической системы крови у экспериментальных животных на протяжении 30-ти суток при действии многократной гипертермической нагрузки до достижения стадии «двигательного возбуждения» представлена на рисунке 64.

Угнетение фибринолитической системы крови, зарегистрированное сразу по окончании 19-минутного однократного общего гипертермического воздействия,

удерживалось на протяжении первых 15-ти дней гипертермических воздействий. Однако к 30 дню гипертермических тренировок была зарегистрирована резкая ее активация.

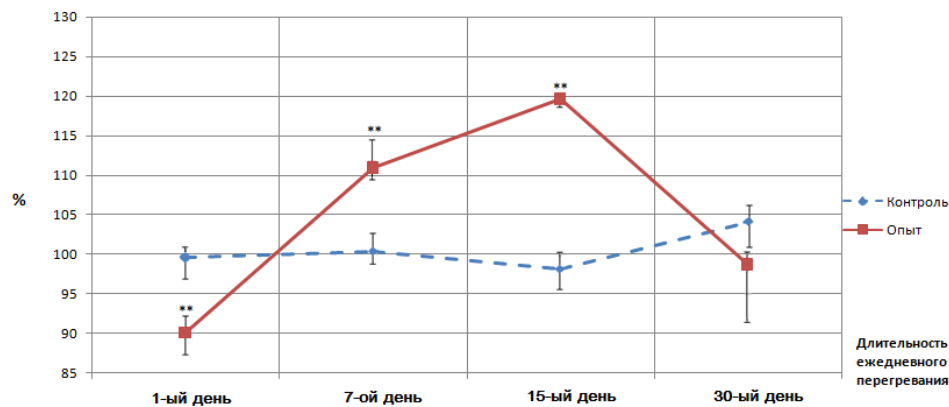


Рисунок 63. Активность антитромбина III при ежедневном 30-кратном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

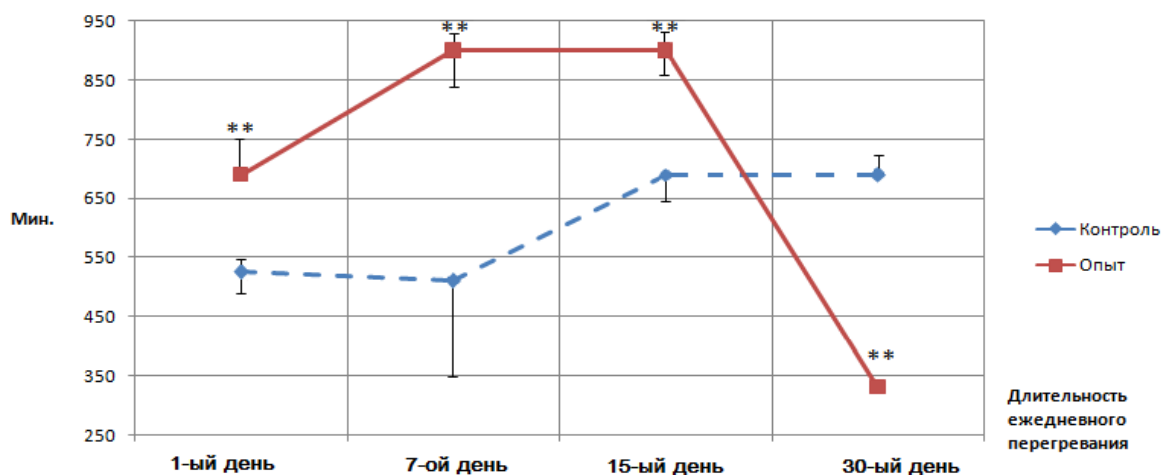


Рисунок 64. Фибринолитическая активность крови при ежедневном 30-кратном общем перегревании в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Таким образом, установлено, что сразу по завершении однократного общего перегревания до стадии «двигательного возбуждения» состояние системы

гемостаза можно было охарактеризовать, как «состояние тромботической готовности» (гл. 3.1.2). В дальнейшем, по мере нарастания кратности гипертермических тренировочных воздействий, гемостазиологическая картина претерпевала существенные изменения. При этом по завершении 7-дневных гипертермических тренировок продолжал фиксироваться повышенный уровень маркеров тромбинемии, выявленный при однократном воздействии. Так, у крыс опытной группы была зарегистрирована активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляция по внутреннему пути активации свертывания крови, а также на конечных его этапах. Кроме того, повышался уровень РФМК, фибриногена на фоне угнетения фибринолитической активности крови. Таким образом, на всем протяжении первой недели гипертермических тренировок регистрировалась устойчивая гиперкоагуляция. В то же время было отмечено возрастание концентрации антикоагулянтов плазмы крови, сниженной при однократном воздействии.

Анализ показателей, оценивающих состояние системы гемостаза по прошествии 15 дней многократного общего перегревания экспериментальных животных, показал, что данный вид гипертермической тренировки приводил к частичному восстановлению показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на фоне сохраняющейся гиперкоагуляции по внутреннему и внешнему путям активации свертывания крови. По сравнению с данными предыдущего тренировочного периода, после 15 дней общего перегревания регистрировалась гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови. Уровни фибриногена и РФМК восстанавливались до контрольных значений. В то же время, без изменений по сравнению с предыдущим периодом, оставалась повышенной концентрация антикоагулянтов, а также сохранялось зарегистрированное ранее угнетение активности фибринолитической системы плазмы крови. Таким образом, можно предположить, что данный тренировочный период являлся переходным этапом в адаптационных изменениях со стороны системы гемостаза к многократным ежедневным общим гипертермическим нагрузкам.

Ежедневное 30-кратное общее гипертермическое воздействие на экспериментальных животных приводило к угнетению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а также гипокоагуляции как по внутреннему, так и по внешнему путям активации свертывания крови. При этом зарегистрированная гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы компенсировалась выраженной активацией фибринолитической системы крови.

Таким образом, к 30-му дню гипертермических воздействий практически исчезали все признаки состояния тромботической готовности, регистрируемой по окончании однократного общего перегревания. Анализ вышеизложенных данных позволяет охарактеризовать суммарное состояние системы гемостаза после месяца многократных общих перегреваний как развитие долговременной адаптации к данному виду стрессора и переходу системы на качественный новый уровень, выразившийся в формировании равновесия нового порядка, характеризующегося сочетанным ускорением скорости образования фибрин-мономера и выраженной активацией фибринолитической системы.

Динамика массы тела и ректальной температуры у экспериментальных животных в процессе 30-дневных многократных общих гипертермических нагрузок

В процессе экспериментов в качестве показателей, характеризующих процесс развития долговременной адаптации, производилось измерение массы тела (рисунок 65) и ректальной температуры (рисунок 66) у экспериментальных животных на протяжении месяца гипертермических тренировок.

Данные показатели были выбраны нами, поскольку, исходя из литературных источников, ежедневные экспериментальные воздействия оказывают влияние как на массу тела, так и на температуру ядра опытных крыс, которые напрямую зависят как от силы возмущающего стимула, так и от степени адаптированности животных к этому воздействию [58, 108].

На рисунке 66 представлена динамика массы тела крыс опытной группы в процессе ежедневных 30-кратных общих воздействий высокой температуры.

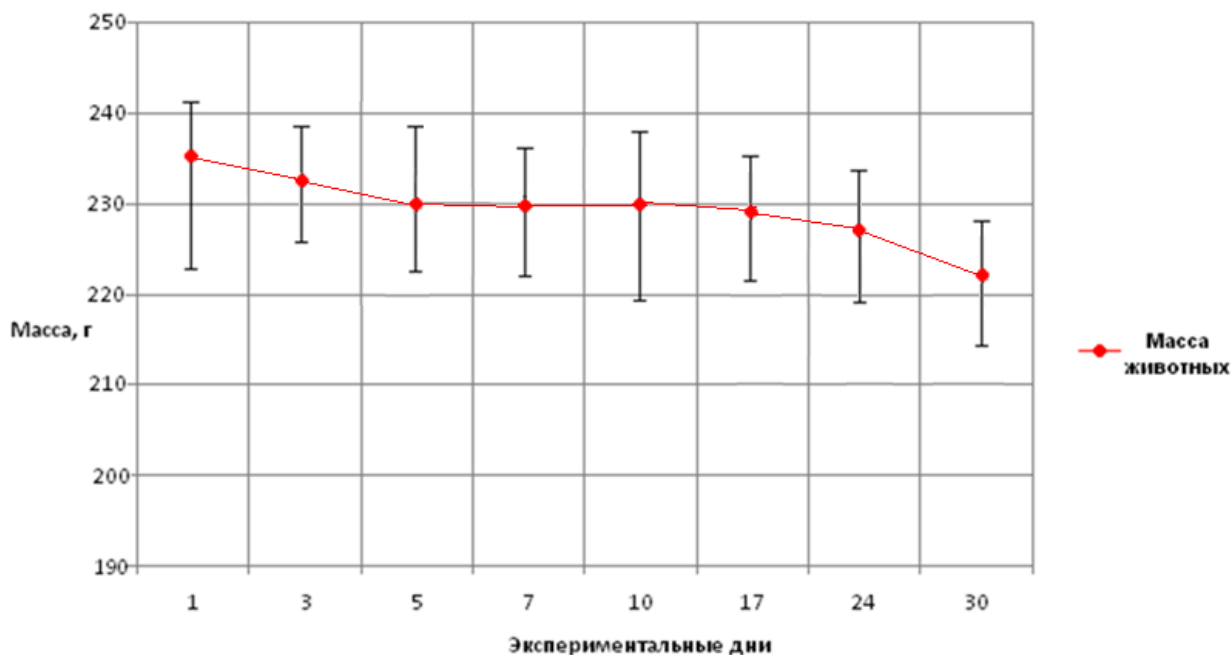


Рисунок 65. Динамика массы тела крыс опытной группы в течение периода ежедневных 30-кратных общих гипертермических воздействий

Данные, представленные на рисунке, свидетельствуют о том, что достоверных отличий между исходной массой тела крыс и зарегистрированной на всем протяжении 30-дневного гипертермического воздействия зафиксировано не было. Таким образом, отсутствие снижения массы тела животных после 30-кратных ежедневных тренировок свидетельствовало в пользу того, что данный режим многократного гипертермического воздействия не выходил за рамки эустрессорного уровня и являлся тренирующим. Стоит отметить, что ряд авторов ранее устанавливали снижение массы тела у крыс в первые 30-40 дней воздействия гипертермии [58, 108]. Однако выбранный ими режим гипертермии по длительности нахождения крыс в условиях повышенной температуры существенно превышал продолжительность однократного гипертермического воздействия в нашем эксперименте.

На рисунке 66 представлена динамика ректальной температуры опытных крыс в процессе ежедневных 30-кратных общих воздействий высокой температуры.

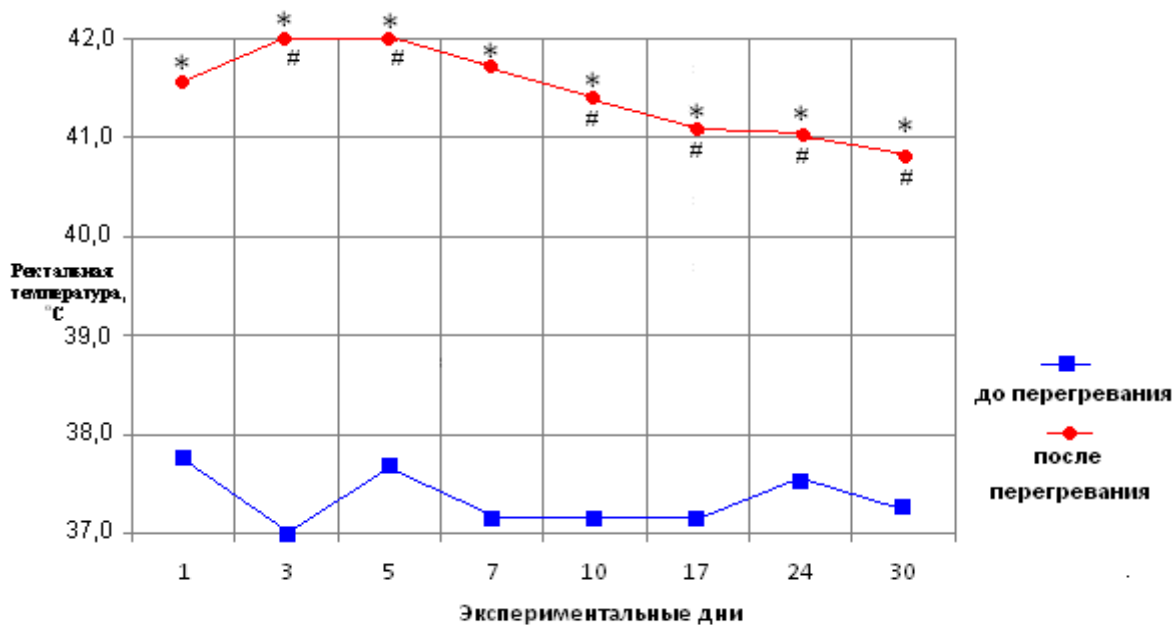


Рисунок 66. Динамика ректальной температуры до и после перегрева в ходе ежедневного 30-дневного общего гипертермического воздействия у крыс

Примечание: * – достоверность отличий в величине показателей ректальной температуры, зарегистрированной до и после перегрева; # – достоверность отличий между ректальной температурой, достигнутой в 1-й и последующие дни эксперимента.

Наибольшая разница температур (5,0 °C) в ответ на общее перегревание была зафиксирована на 3-й день гипертермического воздействия, а наименьшая (3, 2 °C) – на 24-й и 30-й дни гипертермического воздействия. Повышение абсолютных значений ректальной температуры на 3-5-й день эксперимента относительно величины ректальной температуры, отмеченной по завершении однократного воздействия, можно расценить, как проявление незавершённой адаптации, в ходе которой ещё не сформировались адаптационные резервы, позволяющие более устойчиво поддерживать температуру ядра на постоянном уровне при внешних гипертермических воздействиях. Последующие наблюдения показали, что, начиная с 10-го и по 30-й день (вплоть до завершения эксперимента), было зафиксировано достоверное снижение прироста температуры ядра крыс в ответ на повторяющееся гипертермическое воздействие.

Таким образом, предварительное заключение о развитии у животных признаков долговременной адаптации со стороны системы гемостаза в ответ на многократные гипертермические воздействия нашло подтверждение в ходе описанных выше наблюдений (отсутствие снижения массы тела у животных на всём протяжении эксперимента, а также последовательное снижение подъема ректальной температуры у лабораторных животных, начиная с 10-го и по 30-й экспериментальный день).

Из вышеизложенного следует, что выбранная для крыс модель гипертермического воздействия ещё не превышала по своим параметрам уровень тренировочного режима.

3.3.2 Состояние системы гемостаза крыс через сутки после окончания 30-дневного цикла ежедневного перегревания в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Описанные в п. 3.2 эксперименты по оценке состояния системы гемостаза в ответ на однократное общее гипертермическое воздействие выявили существенные отличия в реакции свертывающей и фибринолитической систем на разных этапах восстановительного периода по сравнению с результатами, зарегистрированными сразу по окончании однократной гипертермии.

Далее, в ходе многократного общего перегревания на протяжении 30 дней (см. п. 3.3.1) было выявлено последовательное изменение реакции системы гемостаза на гипертермию в зависимости от продолжительности (кратности) воздействия. Данные изменения были охарактеризованы как проявление адаптивных реакций, происходящих в системе гемостаза под воздействием многократной гипертермии.

Таким образом, для оценки состояния системы гемостаза через сутки после завершения 30-й гипертермии у животных, адаптированных к длительному гипертермическому воздействию, была проведена следующая группа экспериментов.

Для этого на протяжении 30 дней лабораторные животные подвергались воздействию многократного ежедневного общего перегревания по вышеописанной схеме (см. п. 3.3.1). При этом забор крови для оценки показателей системы гемостаза происходил не сразу по завершении гипертермического воздействия, а через сутки после заключительного (тридцатого) общего перегревания.

Состояние системы гемостаза крыс через сутки после окончания тренировочного цикла 30-дневных многократных общих перегреваний

Состояние системы гемостаза у данной группы крыс отражено в таблице 19.

Как видно из таблицы 19, у крыс опытной группы количество тромбоцитов снижалось на 23% ($p < 0,001$), при этом их агрегационная активность достоверно не отличалась относительно группы контроля.

В представленной экспериментальной серии не было выявлено различий в реакциях со стороны внутреннего и внешнего пути активации свертывания плазмы крови в опытной и контрольной группах.

Уровень фибриногена, РФМК и активность антикоагулянтной системы крови в опытной группе также достоверно не отличались от группы контроля.

В то же время стоит отметить, что через сутки после окончания цикла гипертермических воздействий сохранялась зарегистрированная сразу после окончания аналогичного цикла гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания (укорочение тромбинового времени на 22% ($p < 0,001$)) на фоне существенной (на 52% ($p < 0,001$)) активации фибринолитической системы, подтверждающейся данными тромбоэластограммы – увеличением показателя ML в 21 раз ($p < 0,001$).

Коагулограмма, зарегистрированная через сутки после воздействия многократного ежедневного общего перегревания в течение 30 дней

| Методы исследования | Контроль (n=10) | Опыт (n=10) | p |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 565,5 [553,3÷576,5] | 437,0 [420,0÷497,5] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 31,9 [26,8÷34,0] | 34,5 [29,7÷36,8] | >0,05 |
| АПТВ, с | 15,6 [15,3÷17,6] | 15,1 [14,4÷16,0] | >0,05 |
| Протромбиновое время, с | 23,8 [22,8÷25,3] | 25,1 [24,7÷ 26,0] | >0,05 |
| Тромбиновое время, с | 30,4 [29,7÷30,8] | 23,8 [23,3÷24,6] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 56,0 [46,7÷62,3] | 58,6 [56,9÷59,5] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,8÷3,0] | 2,8 [2,5÷3,0] | >0,05 |
| АТ III, % | 100,2 [99,3÷102,3] | 105,5 [96,8÷110,8] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 690,0 [690,0÷735,0] | 330,0 [304,3÷360,0] | <0,001 |
| СТ, с | 216,0 [212,0÷222,5] | 218,0 [214,0÷229,5] | >0,05 |
| α° | 71,0 [69,9÷74,0] | 70,0 [66,8÷71,0] | >0,05 |
| СFT, с | 101,0 [99,0÷104,8] | 116,0 [114,0÷118,8] | <0,001 |
| МСF, мм | 63,0 [60,8÷64,8] | 58,0 [56,9÷63,8] | >0,05 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,3] | 21,0 [17,0÷22,0] | <0,001 |

Примечание: данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентиля выборки; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСF – максимальная амплитуда ТЭГ; СFT – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Вышеизложенные данные позволяют заключить, что состояние системы гемостаза, зарегистрированное через сутки после окончания 30-дневного цикла гипертермических воздействий, характеризуется нормализацией большинства показателей при сохраняющейся гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания, компенсирующейся более высокой фибринолитической активностью плазмы крови.

В качестве примера представлены тромбоэластограммы, полученные у животных из контрольной (рисунок 67) и опытной (рисунок 68) групп.

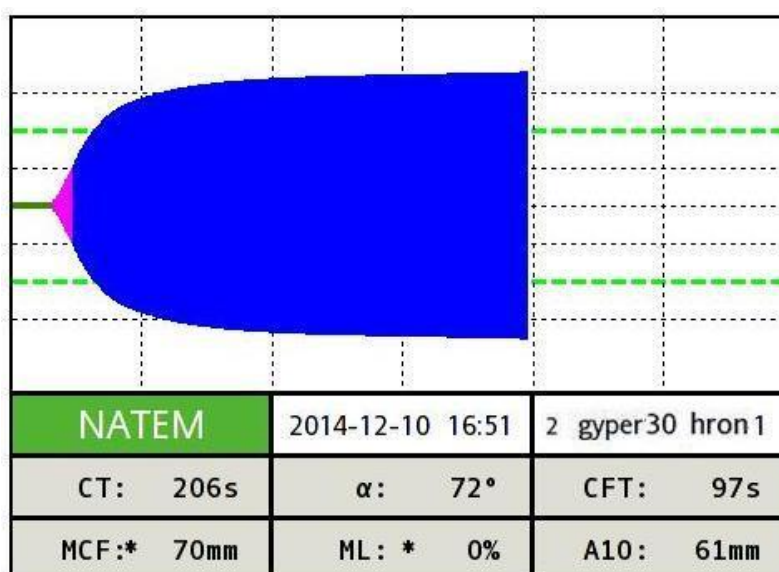


Рисунок 67. Тромбоэластограмма (контрольная группа, животное № 1), зарегистрированная через сутки по завершении 30-дневной 19-минутной экспозиции при комнатной температуре

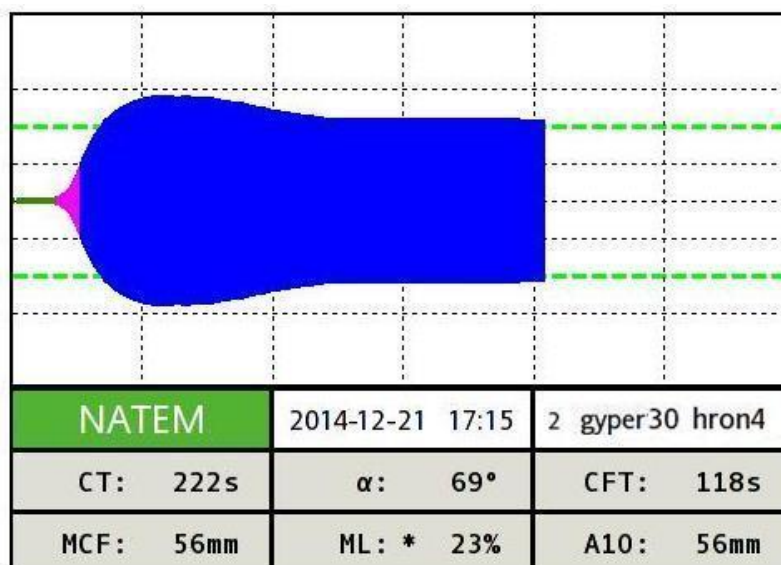


Рисунок 68. Тромбоэластограмма (опытное группа, животное № 4), зарегистрированная сразу по завершении 30-дневной 19-минутной экспозиции при температуре 45 °С с восстановительным периодом 1 сутки

Изменения показателей системы гемостаза, зарегистрированные через сутки после 30-дневного многократного общего перегревания, представлены на рисунке 69.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что в отставленном периоде, равном одним суткам после многократного общего перегревания на протяжении 30-ти дней, в системе гемостаза регистрировались незначительные гиперкоагуляционные изменения на конечном этапе свертывания плазмы крови на фоне выраженной активации фибринолитической системы. Все это может говорить о сохранении на данном временном промежутке достигнутых долговременных адаптационных сдвигов в системе гемостаза после завершения цикла 30-дневных общих гипертермических тренировок.

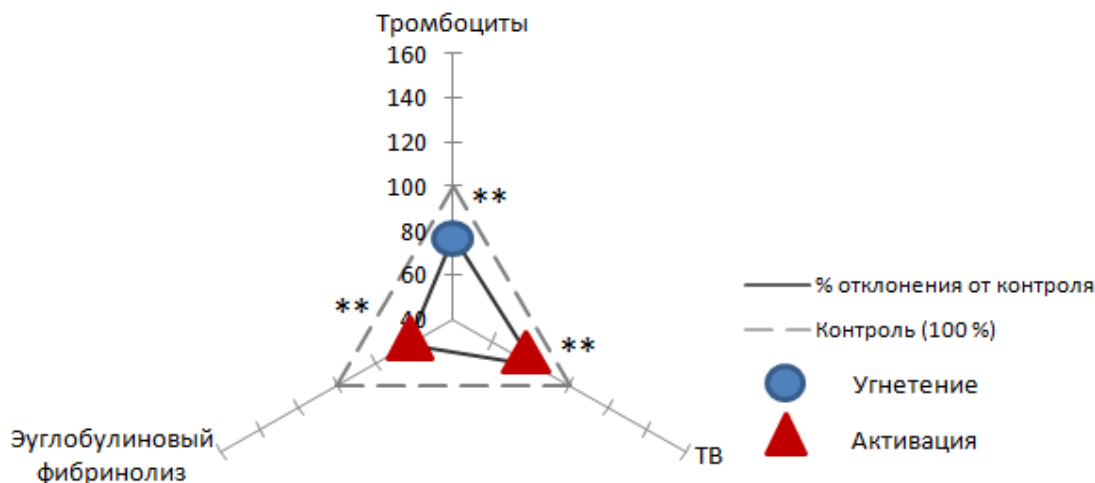


Рисунок 69. Показатели системы гемостаза крыс через сутки после 30-дневного многократного общего перегревания в термостате при 45 °С в течение 19 минут

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Сравнение состояния системы гемостаза, зарегистрированное через сутки после однократного и многократного 30-дневного общего гипертермического воздействия

Для выявления адаптивных изменений в системе гемостаза крыс по истечении 24-часового восстановительного периода после окончания 30-дневного цикла гипертермических воздействий было проведено сравнение описанных выше результатов с данными, зафиксированными через сутки после однократного гипертермического воздействия той же продолжительности.

Полученные данные показателей системы гемостаза приведены в таблице 20.

Коагулограммы, зарегистрированные через сутки после окончания однократного и многократного 30-дневного общего перегревания

| Методы исследования | Контроль ¹ (n=10) | Опыт ² (n=10) | p |
|------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------|
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 568,0 [532,5÷570] | 437,0 [420,0÷497,5] | <0,001 |
| Агрегация, макс. знач. | 31,5 [29,0÷35,3] | 34,5 [29,7÷36,8] | >0,05 |
| АПТВ, с | 14,5 [14,2÷15,3] | 15,1 [14,4÷16,0] | >0,05 |
| Протромбиновое время, с | 30,8 [30,0÷31,9] | 25,1 [24,7÷26,0] | <0,001 |
| Тромбиновое время, с | 37,5 [36,7÷41,2] | 23,8 [23,3÷24,6] | <0,001 |
| ВПФМ, с | 59,6 [53,5÷77,7] | 58,6 [56,9÷59,5] | >0,05 |
| РФМК, мг/ 100 мл | 3,0 [3,0÷3,0] | 3,0 [3,0÷3,0] | >0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,9 [2,8÷3,0] | 2,8 [2,5÷3,0] | >0,05 |
| АТ III, % | 100,9 [98,7÷103,7] | 105,5 [96,8÷110,8] | >0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | 870,0 [840,0÷870,0] | 330,0 [304,3÷360,0] | <0,001 |
| СТ, с | 236,0 [234,0÷241,5] | 218,0 [214,0÷229,5] | >0,05 |
| α ° | 65,0 [63,3÷67,0] | 70,0 [66,8÷71,0] | >0,05 |
| СФТ, с | 124,0 [120,0÷130,8] | 116,0 [114,0÷118,8] | <0,001 |
| МСФ, мм | 63,0 [60,8÷63,8] | 58,0 [56,9÷63,8] | >0,05 |
| ML, % | 0,0 [0,0÷0,8] | 21,0 [17,0÷22,0] | <0,001 |

Примечание: 1 – показатели системы гемостаза крыс через сутки после однократного общего перегревания; 2 – показатели системы гемостаза крыс через сутки после 30-дневного общего перегревания; данные представлены в виде Me – медиана выборки; [25÷75] – процентилю выборки; *n* – число наблюдений; *p* – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ – время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов; АТ III – антитромбин III; СТ – время коагуляции; α – угловая константа; МСФ – максимальная амплитуда ТЭГ; СФТ – время образования сгустка; ML – максимальный лизис.

Как видно из таблицы 20, по истечении первых суток восстановительного периода у крыс, подвергавшихся гипертермии на протяжении 30 дней, количество тромбоцитов снижалось на 23% ($p < 0,001$) по сравнению с животными, перенесшими однократное гипертермическое воздействие за сутки до забора крови. На внешнем пути активации свертывания была зарегистрирована гиперкоагуляция, что проявлялось в укорочении протромбинового времени на 18% ($p < 0,001$). Тромбиновое время укорачивалось на 36% ($p < 0,001$). Активация конечного этапа свертывания подтверждалась укорочением одного из показателей ТЭГ (СФТ) на 23% ($p < 0,001$).

Уровень фибриногена, РФМК и активность антикоагулянтной системы крови в опытной группе не отличались от группы с однократной гипертермией.

Стоит отметить, что 30-дневный цикл гипертермических воздействий приводил к существенной (на 41%) активации фибринолитической системы ($p < 0,001$), что подтверждалось данными тромбозластограммы (увеличение показателя ML в 21 раз, $p < 0,001$).

В качестве примера представлены тромбозластограммы, полученные у животных через сутки после однократной (рисунок 70) и многократной (рисунок 71) гипертермии.

Изменения показателей системы гемостаза через сутки после завершения 30-дневной многократной общей гипертермии по сравнению с данными, полученными через сутки после однократного гипертермического воздействия, представлены на рисунке 72.

Таким образом, ответная реакция со стороны системы гемостаза через сутки после окончания 30-дневных гипертермических воздействий отличалась от данных, зарегистрированных через сутки после окончания однократной гипертермии той же продолжительности.

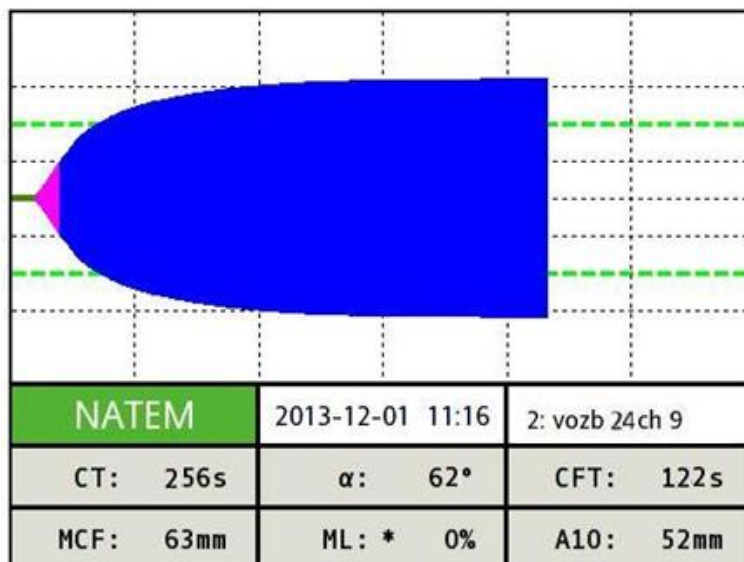


Рисунок 70. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 9), зарегистрированная через 24 часа после окончания однократной 19-минутной общей гипертермии

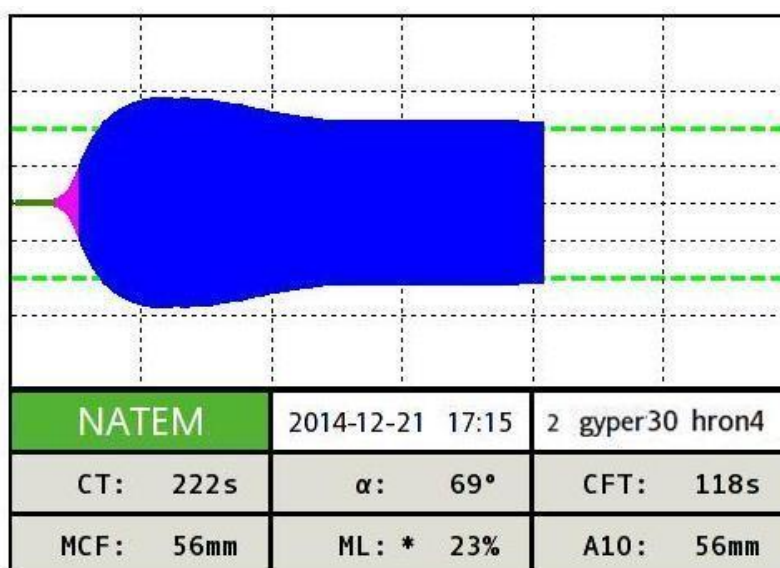


Рисунок 71. Тромбоэластограмма (опытная группа, животное № 4), зарегистрированная через сутки по завершении многократной 30-дневной общей гипертермии в термостате при 45 °С в течение 19 минут

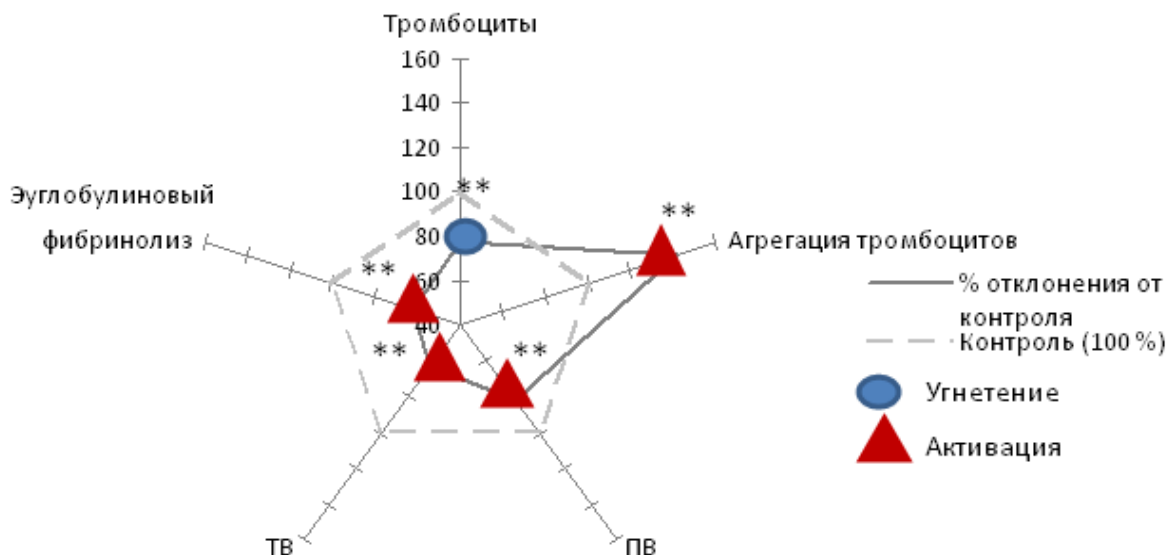


Рисунок 72. Показатели системы гемостаза крыс, зарегистрированные через сутки после завершения 30-дневной многократной общей гипертермии по сравнению с данными, полученными после однократного воздействия

Примечание: На рисунке представлены данные, выраженные в % относительно контроля. Статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: ** – $p < 0,001$.

Многократные гипертермические воздействия по истечении суток сопровождались развитием гиперкоагуляции на внешнем пути и конечном этапе свертывания плазмы крови, а также выраженной активацией фибринолитической системы плазмы крови.

Таким образом, исходя из анализа, представленного выше материала, полученного в результате выполнения всего комплекса исследований, установлено, что система гемостаза крыс отвечает на однократное общее гипертермическое воздействие разнонаправленно в зависимости от достигнутого уровня ректальной температуры. 11-минутное общее перегревание, приводившее к повышению ректальной температуры до $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (стадия «безразличия»), оказывало несущественное влияние на систему гемостаза лабораторных животных. В тоже время 19-минутное гипертермическое воздействие, при котором температура ядра составляла $41,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (стадия «двигательного возбуждения»), уже сопровождалось выраженными изменениями в системе гемостаза, вплоть до формирования состояния тромботической готовности. Таким

образом, увеличение продолжительности общей однократной гипертермии всего на 7 минут кардинально изменяло состояние системы гемостаза, вызывая дистрессорный гемостазиологический ответ.

Состояние гемостазиологического профиля, регистрируемое на 28-й (ректальная температура - 42,5 °С) и 33-й минутах (ректальная температура - 43,2 °С) (стадия «начала теплового удара» и стадия «разгара теплового удара» соответственно), можно было охарактеризовать как переходный период от выраженных гиперкоагуляционных изменений, сопровождавшихся признаками тромботической готовности, в сторону гипокоагуляции, возможно обусловленной нарастающим гипертермическим воздействием на систему гемостаза.

На «терминальной стадии теплового удара» (36-минутное перегревание, ректальная температура 43,6 °С), нарастающая тенденция к гипокоагуляционным сдвигам в системе гемостаза, зарегистрированная на предыдущих стадиях общего перегревания, приводила гемостазиологический профиль экспериментальных животных к выраженному смещению в сторону гипокоагуляции на фоне угнетения фибринолиза.

Таким образом, на протяжении первых 11-ти минут однократного общего перегревания (стадия «безразличия») со стороны системы гемостаза регистрировалась эустрессорная реакция, при которой организм способен адекватно реагировать на изменяющиеся температурные условия внешней среды. Однако при дальнейшем увеличении времени перегревания (начиная с 19-й минуты, стадия «двигательного возбуждения») отмечался переход состояния эустресса в дистресс, что сопровождалось срывом адаптации в ответ на общее гипертермическое воздействие, характеризующимся сначала развитием тромботической готовности, а впоследствии сменяющимся выраженным угнетением сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза.

Анализируя результаты, полученные при оценке состояния системы гемостаза в постгипертермическом периоде, установлено, что сразу по достижении стадии «двигательного возбуждения» (ректальная температура 41,7 °С) со стороны системы гемостаза формировалось опасное состояние - тромботическая готовность. Далее, по прошествии 5 часов восстановительного периода после

окончания термического воздействия при сохраняющемся повышенном количестве тромбоцитов и гиперкоагуляции по внутреннему и внешнему путям активации свертывания крови, появлялись признаки нормализации ряда показателей системы гемостаза, что характеризовалось снижением агрегационной функции тромбоцитов, а также появлением разнонаправленных изменений показателей, оценивающих конечный этап свертывания на фоне активации фибринолиза. Данный период можно считать начальным этапом нормализации состояния системы гемостаза по завершении общего гипертермического воздействия на организм. Анализируя состояние системы гемостаза по прошествии 12, 24 и 48 часов, можно сделать вывод о продолжающейся стабилизации гемостазиологического профиля крыс. Однако сохраняющееся угнетение фибринолиза, регистрируемое на тех же временных промежутках, не позволяло охарактеризовать суммарное состояние системы гемостаза как полноценное восстановление её параметров к исходному уровню.

Выявлено, что в постгипертермическом периоде (стадия «разгара теплового удара», ректальная температура 43,2 °С) сразу по завершении общего перегревания экспериментальных животных со стороны системы гемостаза формировалось состояние, выражающееся в угнетении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы. Далее, по прошествии 5 часов постгипертермического периода регистрировалось повышение уровня РФМК, снижение концентрации антикоагулянтов и угнетение фибринолитической системы плазмы крови на фоне угнетения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гипокоагуляции на внутреннем, внешнем путях активации свертывания крови и на конечном его этапе. 12-часовой восстановительный период характеризовался дальнейшим усугублением состояния тромботической готовности: на критическом уровне оставались маркёры тромбинемии (повышенная концентрация РФМК в плазме крови, снижение антитромбина III и угнетение фибринолитической активности крови). Кроме того, по истечении 12-часового постгипертермического периода впервые были зарегистрированы гиперкоагуляционные сдвиги как на начальном, так и конечном этапах

плазменного гемостаза. В последующем (начиная с первых суток наблюдений) регистрировалась стабилизация гемостазиологического профиля плазмы крыс, выражающаяся в исчезновении большинства признаков состояния тромботической готовности. Однако угнетение фибринолиза на фоне активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания, зарегистрированное к окончанию вторых суток восстановительного периода, не позволяли охарактеризовать суммарное состояние системы гемостаза как полноценное восстановление её параметров к исходному уровню.

При анализе результатов, полученных в ходе многократной гипертермии, определено, что по мере нарастания кратности ежедневных общих перегреваний происходило постепенное формирование адаптивных реакций со стороны системы гемостаза.

При этом по завершении многократного 7-дневного общего гипертермического воздействия гемостазиологический профиль крыс практически не отличался от зарегистрированного сразу по окончании однократной гипертермии. По-прежнему сохранялись отдельные признаки тромботической готовности (активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляция по внутреннему пути активации свертывания крови, а также на конечных его этапах, повышенный уровень РФМК и фибриногена на фоне угнетения фибринолитической активности крови).

Однако, анализ показателей, оценивающих систему гемостаза по прошествии ежедневного 15-кратного гипертермического воздействия, уже выявлял тенденцию к нормализации ее состояния и исчезновению большинства признаков тромбинемии: регистрировалась гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови, уровни фибриногена и РФМК восстанавливались до контрольных значений на фоне повышенной концентрации антикоагулянтов плазмы. При этом по-прежнему фиксировалось угнетение фибринолиза. Можно предположить, что данный тренировочный период являлся переходным этапом в адаптационных изменениях со стороны системы гемостаза к многократным ежедневным общим

гипертермическим нагрузкам и соответствовал периоду незавершенной адаптации.

Ежедневное 30-кратное общее перегревание приводило к угнетению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гипокоагуляции как по внутреннему, так и по внешнему путям активации коагуляционного гемостаза. Зарегистрированная на этом этапе гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы компенсировалась выраженной активацией фибринолитической системы крови. К 30-му дню гипертермических воздействий исчезали признаки тромботической готовности, регистрируемой как сразу по окончании однократного общего перегревания, так и по завершении 7-дневного цикла ежедневных общих перегреваний. Таким образом, показатели гемостазиологического профиля плазмы крыс после месяца многократных общих перегреваний являлись признаками формирования долговременной адаптации к данному виду стрессора со стороны системы гемостаза.

О развитии долговременной адаптации в ходе 30-дневных многократных общих перегреваний свидетельствовала динамика как показателей ректальной температуры, так и массы тела крыс на всем протяжении 30-дневного эксперимента. В ходе исследований было установлено отсутствие снижения массы тела у животных на протяжении всего эксперимента, а также последовательное снижение подъема ректальной температуры у лабораторных животных в ответ на 19-минутное общее перегревание, зафиксированное с 10-го и по 30-й экспериментальный день.

Анализ гемостазиологического профиля крыс в отставленном периоде, равном одним суткам после завершения цикла многократных общих перегреваний на протяжении 30-ти дней, показал незначительные гиперкоагуляционные изменения на конечном этапе свертывания плазмы крови на фоне выраженной активации фибринолитической системы. Все это может говорить о сохранении, как минимум, на данном временном промежутке достигнутых адаптационных сдвигов в системе гемостаза после завершения цикла 30-дневных общих гипертермических тренировок, в отличие от результатов, зарегистрированных через сутки после завершения однократной общей гипертермии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема устойчивости и приспособления организма к различным воздействиям окружающей среды остается в настоящее время одной из наиболее значимых как в физиологии, так в и медицине в целом. Кроме того, оценка срочных и долговременных приспособительных реакций организма, возникающих при различных стрессорных воздействиях, является одной из актуальных проблем и патологической, и нормальной физиологии [74]. Немаловажным является также определение силы экстремального фактора, вызывающего смещение гомеостатических механизмов и развитие эу- или дистрессорной реакции. Кроме того, существенным остается и выяснение адаптационных механизмов к действию экстремальных факторов. Изучение реакций отдельных систем гомеостатирования и формирования целостных представлений о реакции организма на действие раздражителя является необходимым для формирования научно-обоснованных подходов к профессиональному отбору контингентов для работы в экстремальных условиях, обоснования критериев профессионального риска, нормативов работы в условиях профессиональной вредности и др.

Одним из центральных научных направлений медико-биологических дисциплин является изучение механизмов адаптации живого организма к влиянию неблагоприятных экзогенных средовых факторов, в том числе высокой внешней температуры [1, 12, 19]. Известно, что изменение теплового режима в сторону повышения общей температуры, наряду с активацией процессов физической терморегуляции тела, влечет за собой изменения и в функционировании всех систем организма [101, 171]. При этом ключевым звеном, обеспечивающим адекватное функционирование организма в условиях гипертермии, является сердечно-сосудистая система, а именно гемодинамика [105]. В то же время одним из основных компонентов, обеспечивающих адекватное кровоснабжение тканей за счет постоянного поддержания баланса между антиагрегантными и проагрегантными факторами, является система

гемостаза. Ранее показано [112], что выраженность ответной реакции целого ряда систем организма, а также степень их вовлеченности в формирование ответа зависит от скорости набора тепла, физико-химических свойств среды, вызывающей перегревание, а также уровня ректальной температуры, достигнутой в ходе общей гипертермии. В то же время влияние перечисленных выше факторов среды на реакцию со стороны системы гемостаза остаётся недостаточно исследованным. При этом рядом авторов установлено, что гипертермия может сопровождаться как формированием гиперкоагуляционного синдрома в системе гемостаза, так и, напротив, выступать в роли мощного повреждающего фактора, способствующего развитию выраженной гипокоагуляции [17, 58].

Стоит отметить, что к настоящему времени накоплен определенный исследовательский опыт, показывающий, что различные формы стрессорных воздействий могут выступать в роли прямых факторов риска, при которых угроза внутрисосудистого тромбообразования резко возрастает [17, 48, 121].

Отсутствие в литературе однозначной информации о критериях риска развития тромботических или гемофилических состояний в различные периоды общей гипертермии и постгипертермии, их тяжести, а также возможности формирования адаптивных изменений со стороны системы гемостаза на действие высокой температуры на организм делает исследования в данном направлении актуальными.

В связи с этим в экспериментальной работе были проведены комплексные исследования сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза, а также зарегистрированы изменения фибринолитической и антикоагулянтной активности крови сразу по завершению общего гипертермического воздействия, а также через 5, 12, 24 и 48 часов после общего перегревания, в том числе и после 30-дневного цикла гипертермических тренировок.

Установлено, что общее состояние организма, а также метаболические сдвиги определяются уровнем температуры его ядра. Следующий раздел содержит информацию об изменениях параметров гемостаза в зависимости от величины

ректальной температуры, что, в свою очередь, соответствовало определенной стадии общего перегревания.

Для изучения изменения основных показателей системы гемостаза на однократное общее перегревание в воздушной среде использовалась экспериментальная модель, при которой животные помещались в тепловую камеру при температуре 45 °С на определённое время, в зависимости от задач эксперимента (см. гл. 2).

Стоит отметить, что фактором, определяющим степень общего перегревания животных, а также течение ответной реакции организма в ответ на общую гипертермию, является уровень ректальной температуры, достигнутый в ходе общего гипертермического воздействия. В связи с этим все опытные животные были поделены на группы в зависимости от ее величины. В результате было сформировано 5 групп, каждая из которых соответствовала стадиям, описанным в научных трудах Козлова Н.Б., Боженковой М.В. [23, 58]. В качестве объекта исследования были выбраны крысы линии Wistar, как наиболее устойчивые к стрессорным повреждениям сердечно-сосудистой системы [103].

В процессе общего перегревания экспериментальных животных в воздушной среде выделяют 5 стадий гипертермии [23]. Целью данного блока исследований явилось изучение динамики показателей системы гемостаза на различных стадиях общего перегревания организма. Из данных, приведенных в п. 3.1, следует, что, по мере увеличения времени гипертермического воздействия и, как следствие, повышения уровня ректальной температуры, в кровотоке животных наблюдались разнонаправленные изменения со стороны системы гемостаза.

Гипертермическое воздействие на экспериментальных животных в течение 11 минут при достижении температуры 39,5 °С (стадия «безразличия») приводило к угнетению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, активации внутреннего звена и конечного этапа свертывания плазмы крови, повышению количества фибриногена и угнетению активности фибринолитической системы крови.

При дальнейшем общем перегревании (в течение 19 минут) и достижении температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») было

зарегистрировано смещение гемостазиологического профиля крови крыс в сторону значительной гиперкоагуляции с появлением признаков состояния тромботической готовности, не компенсированных активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем. На развитие данного процесса указывал рост агрегационной активности тромбоцитов, гиперкоагуляция на всех этапах каскада гемостаза, увеличение уровня РФМК, а также снижение уровня антитромбина III на фоне угнетения фибринолитической активности плазмы.

После 28-минутного гипертермического воздействия на экспериментальных животных при достижении ректальной температуры 42,5 °С (стадия «начала теплового удара») происходило снижение количества тромбоцитов и повышение их агрегационной функции. В плазменном звене системы гемостаза регистрировалась гиперкоагуляция по внутреннему и гипокоагуляция по внешнему пути, сопровождавшаяся гиперкоагуляцией на конечных этапах свертывания. Кроме того, отмечалось повышение уровня антитромбина III и активация фибринолитической системы крови.

При достижении уровня ректальной температуры 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») у экспериментальных животных регистрировалось угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы.

36-минутное гипертермическое воздействие на экспериментальных животных, в ходе которого уровень температуры достигал 43,6 °С («терминальная стадия теплового удара»), сопровождалось снижением агрегационной функции тромбоцитов, гипокоагуляцией по внутреннему и внешнему путям свертывания, а также на конечном его этапе. Кроме того, вновь отмечалось угнетение фибринолитической системы крови.

Таким образом, установлено, что при достижении температуры ядра организма 39,5 °С (стадия «безразличия») существенных изменений в системе гемостаза зафиксировано не было.

При температуре ядра организма более 41,7 °С вплоть до 43,6 °С (последовательное развитие от стадии «двигательного возбуждения» до стадии «начала теплового удара» и «разгара теплового удара») состояние опытных животных сопровождалось выраженным

изменением направленности гемостатического статуса, характеризующимся постепенным переходом от состояния тромботической готовности к существенной гипокоагуляции в системе гемостаза. Выявленные изменения могут быть обусловлены рядом причин. Анализ литературных данных по данной проблеме раскрывает механизмы изменений показателей состояния системы гемостаза.

Так, установлено, что под действием высокой внешней температуры белковые молекулы утрачивают свою вторичную и третичную структуры, претерпевая тем самым конформационные изменения [102, 144, 188]. Поскольку большинство факторов свёртывания являются белковыми структурами, необходимо учитывать, что конформационные изменения их активных центров будут отражаться на их ферментативной активности и, как следствие, на состоянии системы гемостаза. Однако можно также предположить, что угнетение внутреннего и внешнего пути гемостаза при повышении температуры свыше 41,7 °С могло происходить и вследствие потребления факторов свертывания в ходе предшествующей выраженной гиперкоагуляции [17].

На протяжении всех стадий повышения температуры ядра организма экспериментального животного было зарегистрировано стабильное потребление тромбоцитов. Описанная тромбоцитопения может быть обусловлена тем, что в результате повышения ректальной температуры при общем перегревании организма от 41,7 °С до 43,6 °С происходит их потребление за счет включения тромбоцитов во множественные диссеминированные микротромбы [20, 22, 57, 163].

Гиперагрегация, регистрируемая при действии гипертермии на стадиях «двигательного возбуждения» и стадии «начала теплового удара» (от 41,7 °С до 42,5 °С), при дальнейшем общем перегревании сменялась снижением активности тромбоцитов. Известно, что при остром перегревании организма происходит активация работы надпочечников, что сопровождается повышением в кровотоке уровня катехоламинов [60, 88]. В литературных источниках описывается, что увеличение содержания адреналина в кровотоке способствует экспрессии рецепторного комплекса гликопротеина GPIIb-IIIa на поверхности тромбоцитов, а усиление эффекта катехоламинов, в свою очередь, происходит внутри

тромбоцитов за счет повышения продукции тромбоксана A_2 [34], что в конечном итоге и приводит к гиперагрегации. Последующее снижение активности агрегационной функции тромбоцитов в данном случае, возможно, обусловлено предшествующей дегрануляцией кровяных пластинок в кровеносном русле. В результате этого, вероятно, в богатой тромбоцитами плазме крови опытных животных находились уже частично дегранулированные тромбоциты.

Стоит отметить, что основными лабораторными критериями активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза являются острое снижение в крови количества тромбоцитов при одновременном повышении их спонтанной агрегации [20, 57]. Такая реакция наблюдалась в наших экспериментах при достижении животными температуры ядра в диапазоне от 41,7 °С до 43,2 °С (стадия «двигательного возбуждения», стадия «начала теплового удара» и стадия «разгара теплового удара»).

Гиперкоагуляция, зарегистрированная по внутреннему пути свертывания в диапазоне температуры от 39,5 °С до 43,2 °С может быть обусловлена тем, что адреналин и продукты его окисления значительно ускоряют активацию XII фактора в жидкой фазе [49] и тем самым увеличивают скорость образования фибринового сгустка по внутреннему пути свертывания. Гиперкоагуляционный сдвиг по внешнему пути системы гемостаза при достижении ректальной температуры 41,7 °С, по-видимому, обусловлен запуском свертывания за счет поступления тромбопластических субстанций в кровотоки при выраженном повреждении эндотелия и форменных элементов крови [36], что может привести к внутрисосудистому тромбообразованию [17]. Также было показано, что общее перегревание животных при достижении температуры 41,7 °С приводило к укорочению лабораторных тестов, оценивающих конечный этап образования нитей фибрина.

Однако при повышении температуры ядра от 43,2 °С до 43,6 °С было зафиксировано удлинение показателей конечного этапа гемокоагуляции, что может наблюдаться в случаях снижения уровня фибриногена и накопления продуктов деградации фибрина [15, 34, 57]. Дальнейшее снижение активности

механизмов коагуляционного звена гемостаза, возможно, обусловлено снижением активности ферментов при более выраженном повышении температуры тела [102].

РФМК – один из ранних маркеров тромбинемии, а также активации внутрисосудистого свёртывания крови. Пусковым механизмом в активации процессов тромбообразования является повреждение эндотелия сосудов и попадание в кровь тканевого тромбопластина. Кроме того, повышение РФМК характерно для развития гиперкоагуляционного синдрома, что и было зафиксировано при достижении температуры ядра у крыс $41,7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Следует заметить, что, начиная с уровня $42,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ректальной температуры, повышение содержания РФМК не регистрировалось.

Наряду с этим было отмечено снижение уровня фибриногена при достижении температуры $43,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, что сочеталось с предшествующим повышением уровня РФМК. Это могло свидетельствовать об активном потреблении данного белка в процессе генерации молекул тромбина и наличии тромбинемии [38, 79].

Описанные изменения в свертывании крови сопровождались значимым снижением уровня противосвёртывающей активности плазмы при температуре $41,7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Однако на последующих стадиях гипертермии, уровень антитромбина III находился в пределах контрольных значений.

На начальных уровнях гипертермии при температуре $39,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $41,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (стадия «безразличия» и стадия «двигательного возбуждения») отмечалось угнетение фибринолитической системы крови. Однако при возрастании температуры ядра от $42,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $43,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ в стадию «начала теплового удара» и стадию «разгара теплового удара» регистрировалась активация фибринолиза. Обнаруженный факт может быть объяснён активацией факторов контактной фазы, что является основным физиологическим пусковым механизмом фибринолиза [4, 34].

При этом в «терминальную стадию теплового удара» вновь было зафиксировано угнетение фибринолитической активности крови. Этот процесс может быть обусловлен как наличием высокого титра ингибиторов фибринолиза, так и дефицитом плазминогена, реже – фактора XII, а также плазменного

прекалликреина или высокомолекулярного кининогена, потребленных на предшествующих стадиях развития гипертермии [12, 57].

Таким образом, анализируя динамику изменения параметров системы гемостаза по мере нарастания однократного гипертермического воздействия, можно выделить несколько этапов в ответе организма на температурный стресс. Период эустресса характеризовался незначительным угнетением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляцией по внутреннему пути свертывания, увеличением концентрации фибриногена и снижением активности фибринолитической системы при достижении температуры ядра организма 39,5 °С (стадия «безразличия»).

Выраженная активация свёртывания как на начальных, так и на конечных его этапах на фоне снижения уровня антикоагулянтов и значительного угнетения фибринолитической активности (классическая картина состояния тромботической готовности [79]) при увеличении длительности стрессорного воздействия общего перегревания на организм неподготовленных животных убедительно свидетельствует о переходе реакции системы гемостаза от состояния эустресса к дистрессу. Дистрессорный ответ со стороны системы гемостаза регистрировался при достижении ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»).

Последующее увеличение ректальной температуры изменяло характер дистрессорного ответа на общее перегревание. Зарегистрированное на более ранней стадии перегревания состояние тромботической готовности сменялось гипокоагуляционными сдвигами, сопровождающимися фазными изменениями фибринолитической активности плазмы крови. По-видимому, подобное развитие дистрессорной реакции системы гемостаза на дальнейшее нарастание интенсивности стрессора является специфическим ответом на общее перегревание, обусловленным прямым воздействием высокой температуры на течение ферментативных процессов.

Таким образом, в ходе выполненных исследований, описанных в данном разделе, были сформулированы гемостазиологические критерии,

соответствующие определенным стадиям острого общего перегревания организма, а также на их основе выделены периоды развития эу- и дистрессорных ответных реакций после однократного общего перегревания. Кроме того, описаны особенности, характеризующие развитие дистрессорной ответной реакции со стороны системы гемостаза на поздних стадиях гипертермического воздействия.

По данным литературы известно, что действие общего перегревания на организм не заканчивается непосредственно по завершении гипертермии, а продолжается и после, обладая собственными пост-эффектами, которые оказывают влияние на функционирование организма на протяжении продолжительного периода времени [12, 58].

Исходя из этого, вызывает интерес изучение состояния системы гемостаза по завершении различного по продолжительности восстановительного периода. В ходе экспериментальных исследований были проведены эксперименты по оценке системы гемостаза через 5, 12, 24 и 48 часов после окончания однократного общего перегревания организма животного. Для исследования отставленного влияния общей гипертермии на систему гемостаза крысы перегревались в двух различных по продолжительности режимах, что позволяло достичь стадий «двигательного возбуждения» и «разгара теплового удара» соответственно. Выбор именно этих режимов был обусловлен тем, что данные стадии характеризовались наиболее выраженными разнонаправленными изменениями в состоянии системы гемостаза, зафиксированными сразу по окончании однократного общего гипертермического воздействия (см. п. 3.1).

Стадия «двигательного возбуждения», характеризующаяся выраженным смещением гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции с развитием состояния тромботической готовности, соответствовала начальному этапу дистрессорного ответа на однократное общее перегревание организма, в то время, как стадия «разгара теплового удара», при которой регистрировалось значительное смещение гемостатического потенциала крови крыс в сторону гипокоагуляции, характеризовала один из заключительных этапов формирования дистрессорной реакции на гипертермию.

В ходе выполненных исследований были выявлены существенные отличия в реакции системы гемостаза, регистрируемой в постгипертермическом периоде у крыс, подвергшихся общему перегреванию до достижения стадий «двигательного возбуждения» и «разгара теплового удара».

В результате проведенных исследований на экспериментальных животных, подвергавшихся общей гипертермии до достижения ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») было установлено, что сразу по завершении теплового воздействия наблюдалось развитие классической картины состояния тромботической готовности, характеризовавшееся повышением агрегационной активности тромбоцитов, а также гиперкоагуляцией на всех этапах каскада гемостаза, повышением концентрации РФМК, на фоне снижения уровня основного антикоагулянта и угнетения фибринолиза. По данным литературы [58], триггерным механизмом в активации процессов свертывания и развития состояния тромботической готовности в постгипертермическом периоде является деструкция тканей организма под воздействием повреждающего действия гипертермии.

По истечении 5-часового восстановительного периода после достижения этой же стадии гипертермии отмечалось повышение количества тромбоцитов, а также снижение их агрегационной активности на фоне сохраняющейся гиперкоагуляции по внутреннему и внешнему путям активации свертывания плазмы крови. Со стороны конечного этапа свертывания в описываемых экспериментах отмечались разнонаправленные изменения показателей на фоне снижения количества фибриногена и активации фибринолитической системы крови. Описанный гемостазиологический статус также укладывается в картину формирования дистрессорной реакции в ответ на однократное действие раздражителя.

Сохраняющаяся через 5 часов после окончания температурного воздействия гиперкоагуляция может быть обусловлена тем, что при последующем восстановлении температуры тела происходит попадание в кровоток большого количества десквамированных эндотелиальных клеток из ишемизированных тканей, обладающих мощным активирующим потенциалом [58]. Кроме того, в

результате длительного действия общего перегревания активируется иммунная система, что сопровождается появлением в кровотоке провоспалительных цитокинов, обладающих выраженной прокоагулянтной активностью [107].

Через 12 часов после достижения температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») было зарегистрировано восстановление у опытной группы животных исходного состояния целого ряда показателей как сосудисто-тромбоцитарного, так и плазменного гемостаза – тестов, оценивающих состояние внутреннего и внешнего путей активации свертывания крови, а также концентрации фибриногена. В то же время ряд коагулологических показателей отличался от контрольных величин. Так, регистрировалась гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы крови.

Однако по истечении 24-часового восстановительного периода после общего перегревания вновь отмечалась вторая волна активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, сопровождающаяся гиперкоагуляцией по внутреннему и гипокоагуляцией по внешнему пути активации плазменного гемостаза, а также угнетением конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне снижения ее фибринолитической активности.

По истечении 2-х суток после прекращения действия общей гипертермии у экспериментальных животных сохранялась активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на фоне угнетения начальных этапов свертывания как по внешнему, так и по внутреннему путям активации плазменного гемостаза, вновь сопровождающаяся угнетением фибринолитической системы крови.

Таким образом, на протяжении первых 2-х суток отмечалась постепенная нормализация параметров системы гемостаза. Однако и через 48 часов восстановительного периода после достижения стадии «двигательного возбуждения» в ходе однократной общей гипертермии окончательного возвращения исследуемых гемостазиологических параметров к исходному статусу не происходило.

Литературные данные, описывающие метаболические изменения, происходящие в печени крыс по истечении 48-часового восстановительного периода после гипертермического воздействия [51], косвенно подтверждают заключение о сохранении изменений в гемостазиологическом статусе животных и через двое суток восстановительного периода.

При достижении экспериментальными животными температуры ядра 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») сразу по завершении гипертермического воздействия наблюдалось угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и конечного этапа свертывания плазмы крови на фоне активации фибринолитической системы. Данная реакция может быть охарактеризована как продолжение формирования дистрессорного ответа со стороны системы гемостаза на однократное общее гипертермическое воздействие, начавшегося со стадии «двигательного возбуждения».

Через 5 часов восстановительного периода после достижения стадии «разгара теплового удара» у крыс изменялись проявления дистрессорной реакции со стороны системы гемостаза, что проявлялось в повышении количества тромбоцитов, гипокоагуляции по внешнему и внутреннему путям свертывания плазмы крови, а также в гиперкоагуляции на конечных этапах свертывания крови на фоне повышенной концентрации РФМК в кровотоке. Состояние животных усугублялось выраженным уменьшением концентрации АТ III и снижением фибринолитической активности плазмы крови.

По данным литературы, снижение содержания антитромбина III при стрессе может быть следствием его потребления в процессе инактивации молекул тромбина и других активных факторов свертывания (aIXф, aXф, aXIф, aXIIф, калликреина) [34, 63, 69]. Совокупность зафиксированных изменений в системе гемостаза дает нам право утверждать, что на данном временном промежутке восстановительного периода после завершения гипертермического воздействия описываемой продолжительности регистрируется состояние тромботической готовности.

По окончании 12-часового восстановительного периода после достижения стадии «разгара теплового удара» вновь отмечалось изменение в состоянии системы гемостаза, что проявлялось в угнетении сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а также гиперкоагуляции на внутреннем и гипокоагуляции на внешнем путях активации плазменного гемостаза, сопровождавшейся гиперкоагуляцией на конечном этапе свертывания плазмы крови. Общая гемостазиологическая картина усугублялась еще более значительным, чем зафиксированным при 5-часовом восстановительном периоде, повышением уровня РФМК и фибриногена. Описанные изменения по-прежнему сопровождалось значимым снижением концентрации антитромбина III в кровотоке на фоне выраженного угнетения фибринолитической активности плазмы крови у экспериментальных животных. Снижение фибринолитической активности плазмы крови являлось показателем депрессии этой системы, что могло быть связано с увеличением в кровотоке активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ) [34], а также выбросом ингибитора активатора плазминогена 1 типа из эндотелия сосудов (РАI-1), обусловленного предыдущим гипертермическим воздействием.

Повышение в кровотоке концентрации РФМК по сравнению с 5-часовым восстановительным периодом демонстрирует не только усугубление дистрессорного ответа, но и дальнейшее развитие в кровотоке состояния тромботической готовности.

По окончании 24-часового восстановительного периода после достижения стадии «разгара теплового удара» было зарегистрировано очередное изменение гемостазиологической картины, которое на этот раз характеризовалось угнетением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляцией на внутреннем и гипокоагуляцией на конечном этапе свертывания плазмы крови на фоне повышения уровня антитромбина III и угнетения фибринолитической активности крови.

По окончании 48-часового восстановительного периода после достижения стадии «разгара теплового удара» регистрировалась активация сосудисто-

тромбоцитарного звена гемостаза. Со стороны плазменного гемостаза выявлялась гипокоагуляция на внутреннем и внешнем путях активации, а также снижение уровня фибриногена и повышение концентрации антитромбина III на фоне вновь сниженной активности фибринолитической системы крови.

Таким образом, максимально выраженные «неблагоприятные» сдвиги в системе гемостаза, характеризующиеся ростом тромбогенности плазмы и угнетением фибринолитической активности, были зарегистрированы нами у животных через 5 и 12 часов после завершения данного гипертермического воздействия. Стоит отметить, что через сутки после окончания экспериментального воздействия состояние системы гемостаза сопровождалось нормализацией большинства показателей, характерных для тромбинемии, однако было ещё далеко от исходных параметров, регистрируемых у интактных животных.

Адаптация к гипертермии является процессом, в котором принимают участие в той или иной мере все органы и системы организма, обеспечивающие включение компенсаторно-приспособительных реакций. Вопросам адаптации дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, кроветворной систем к действию гипертермии посвящено большое количество работ [12, 53, 58, 108, 104, 105, 112]. Однако механизм адаптации системы гемостаза к многократному общему перегреванию остается не до конца изученным.

Ввиду этого для исследования состояния системы гемостаза в процессе долговременной адаптации животные помещались в тепловую камеру при температуре 45 °С в среднем в течение 19 минут. Это приводило к повышению их ректальной температуры до 41,7 °С, что соответствовало стадии «двигательного возбуждения». Кровь у животных забирали сразу после общего перегревания на 7, 15 и 30 день.

По завершении 7-дневных гипертермических тренировок продолжал фиксироваться повышенный уровень маркеров тромбинемии, выявленный при однократном воздействии. Так, у крыс опытной группы была зарегистрирована активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, гиперкоагуляция по

внутреннему пути активации свертывания крови, а также на конечных его этапах. Кроме того, повышался уровень РФМК, фибриногена на фоне угнетения фибринолитической активности крови. Таким образом, на всем протяжении первой недели гипертермических тренировок регистрировалась устойчивая гиперкоагуляция. В то же время было отмечено возрастание концентрации антикоагулянтов плазмы крови, сниженной при однократном воздействии.

Анализ показателей, оценивающих состояние системы гемостаза по прошествии 15 дней многократного общего перегревания экспериментальных животных, показал, что данный вид гипертермической тренировки приводил к частичному восстановлению показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на фоне сохраняющейся гиперкоагуляции по внутреннему и внешнему путям активации свертывания крови. По сравнению с данными предыдущего тренировочного периода, после 15 дней общего перегревания регистрировалась гипокоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы крови.

Уровни фибриногена и РФМК восстанавливались до контрольных значений. В то же время без изменений – по сравнению с предыдущим периодом – оставалась повышенной концентрация антикоагулянтов, а также сохранялось зарегистрированное ранее угнетение активности фибринолитической системы плазмы крови. Таким образом, можно предположить, что данный тренировочный период являлся переходным этапом в адаптационных изменениях со стороны системы гемостаза к многократным ежедневным общим гипертермическим нагрузкам.

Ежедневное 30-кратное общее гипертермическое воздействие на экспериментальных животных приводило к угнетению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, а также гипокоагуляции как по внутреннему, так и по внешнему путям активации свертывания крови. При этом зарегистрированная гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания плазмы компенсировалась выраженной активацией фибринолитической системы крови.

Таким образом, к 30-му дню гипертермических воздействий исчезали основные признаки состояния тромботической готовности, регистрируемой по

окончании однократного общего перегревания. Анализ вышеизложенных данных позволяет охарактеризовать суммарное состояние системы гемостаза после месяца многократных общих перегреваний как полноценное восстановление её параметров и развитие долговременной адаптации к данному виду стрессора, а гемостазиологический ответ, регистрируемый при этом, можно охарактеризовать как эустрессорную реакцию со стороны системы гемостаза.

Описанные в п. 3.2 эксперименты по оценке состояния системы гемостаза в ответ на однократное общее гипертермическое воздействие выявили существенные отличия в реакции свертывающей и фибринолитической систем на разных этапах восстановительного периода по сравнению с результатами, зарегистрированными сразу по окончании однократной гипертермии.

Далее в ходе многократного общего перегревания на протяжении 30 дней (см. п. 3.3) было выявлено последовательное изменение реакции системы гемостаза на гипертермию в зависимости от продолжительности (кратности) воздействия. Данные изменения, зарегистрированные по завершении 30-дневного тренировочного цикла у экспериментальных животных, были охарактеризованы как проявление долговременной адаптации со стороны системы гемостаза под воздействием многократной гипертермии. В связи с этим для оценки состояния системы гемостаза в ходе восстановительного периода после завершения 30-й гипертермии у животных, адаптированных к длительному гипертермическому воздействию, была проведена следующая группа экспериментов.

Для этого на протяжении 30 дней лабораторные животные подвергались воздействию многократного ежедневного общего перегревания по вышеописанной схеме (см. п. 3.3). При этом забор крови для оценки показателей системы гемостаза происходил не сразу по завершении 30-го гипертермического воздействия, а через сутки после заключительного общего перегревания.

По результатам представленной экспериментальной серии, у крыс опытной группы количество тромбоцитов снижалось, при этом их агрегационная активность достоверно не отличалась от группы контроля.

Со стороны внутреннего и внешнего пути активации свертывания крови не было выявлено статистически значимых различий в реакциях опытной и контрольной групп.

Уровень фибриногена, РФМК и активность антикоагулянтной системы крови в опытной группе также достоверно не отличались от группы контроля.

В то же время стоит отметить, что через сутки после окончания цикла гипертермических воздействий сохранялись зарегистрированные сразу после окончания аналогичного цикла активация конечного этапа свертывания на фоне существенной активации фибринолитической системы.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно заключить, что в отставленном периоде, равном одним суткам после многократного общего перегревания на протяжении 30-ти дней, в системе гемостаза регистрировались незначительные гиперкоагуляционные изменения на конечном этапе свертывания на фоне выраженной активации фибринолитической системы. Все это может говорить о сохранении на данном временном промежутке достигнутых «долговременных» адаптационных сдвигов в системе гемостаза после завершения цикла 30-дневных общих гипертермических тренировок.

Для оценки устойчивости выявленных адаптивных изменений в системе гемостаза крыс по истечении 24-часового восстановительного периода после окончания 30-дневного цикла гипертермических воздействий было проведено сравнение описанных выше результатов с данными, зафиксированными через сутки после однократного гипертермического воздействия той же продолжительности.

По результатам описанных выше экспериментов, у крыс опытной группы регистрировалось угнетение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. С другой стороны, в представленной экспериментальной серии не было выявлено различий в реакциях со стороны внутреннего пути активации свертывания плазмы крови в опытной и контрольной группах.

Стоит отметить, что многократные гипертермические воздействия по истечении суток сопровождались развитием гиперкоагуляции на внешнем пути и

конечном этапе свертывания плазмы крови, а также выраженной активацией фибринолитической системы плазмы крови.

При этом уровень фибриногена, РФМК и активность антикоагулянтной системы крови в опытной группе также достоверно не отличались от группы контроля.

Вышеизложенные данные позволяют заключить, что состояние системы гемостаза, зарегистрированное через сутки после окончания 30-дневного цикла гипертермических воздействий, характеризуется нормализацией большинства показателей при сохраняющейся гиперкоагуляции на конечном этапе свертывания, компенсирующейся более высокой фибринолитической активностью плазмы крови. Совокупность выявленных показателей подтверждает развитие адапционных резервов в ходе цикла многократных общих гипертермических воздействий.

Таким образом, полученные в работе результаты исследований не только позволяют выявить ранее не известные закономерности функционирования системы гемостаза в ответ на общее перегревание в воздушной среде, но и дают экспериментальное обоснование для возможных путей снижения риска развития тромботических состояний в системе гемостаза с помощью предварительного цикла многократных гипертермических тренировок.

Кроме того, выявленные в работе закономерности могут быть использованы для разработки индивидуальных программ пребывания в условиях высокой внешней температуры, повышения эффективности противоопухолевого, реабилитационно-восстановительного лечения и увеличения адаптивных возможностей организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в научном мире представление о воздействии общего перегревания на организм и его последствиях сформировано достаточно полно. В работах ряда авторов содержатся данные о функционировании сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и др. систем при тепловом воздействии. Имеются данные о состоянии системы гемостаза у людей в постгипертермическом периоде, а также об адаптации организма человека и животных к тепловой нагрузке. В то же время в практической медицине действие общего перегревания рассматривается, как правило, в контексте общей управляемой гипертермии. Применение гипертермии в условиях стационара сопровождается обязательной наркотизацией пациента, использованием систем жизнеобеспечения и применением соответствующей антикоагулянтной терапии. Данные о состоянии свёртывающей, антикоагулянтной и фибринолитической систем организма, полученные от таких пациентов, соответственно не могут объективно отражать влияния общего перегревания на состояние системы гемостаза. В то же время действие теплового фактора на организм вызывает развитие классической стресс-реакции, характеризующейся активацией симпатoadреналовой системы [112]. При этом в работах, посвященных изучению реакции системы гемостаза на действие стрессоров различной природы, показано, что эустрессорное воздействие характеризуется активацией контактной фазы свертывания при сочетанной активации противовесных систем. При переходе ответной эустрессорной реакции в дистресс формируются различные гемастазиологические нарушения, приводящие как к угрозе развития внутрисосудистого свертывания, так и к гипокоагуляционным сдвигам [9, 47, 49, 117, 119]. Между тем в доступной литературе отсутствуют сообщения о воздействии такого стрессора, как общая гипертермическая нагрузка, на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, а также коагуляционную и фибринолитическую активность крови на различных стадиях общего перегревания. Также требуют дальнейшего уточнения механизмы изменения гемастазиологического статуса в постгипертермическом периоде.

Недостаточно изучены и механизмы адаптации к тепловому фактору со стороны системы гемостаза. Исходя из вышеизложенного, был проведен цикл исследований, посвященных изучению состояния системы гемостаза на различных стадиях общего перегревания, в постгипертермическом периоде, а также при многократных гипертермических нагрузках.

В ходе экспериментов использовался способ перегревания в воздушной среде при 45 °С. Было установлено, что по мере нарастания гипертермической нагрузки при однократном общем перегревании регистрируются фазные изменения в системе гемостаза. Показано, что высокая внешняя температура при кратковременном воздействии обладает активирующим влиянием как на сосудисто-тромбоцитарное, так и на коагуляционное звено системы гемостаза на фоне угнетения системы физиологических антикоагулянтов и фибринолиза, вплоть до формирования состояния тромботической готовности при достижении ректальной температуры 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения»). На развитие данной картины указывал рост агрегационной активности тромбоцитов, а также гиперкоагуляция на всех этапах каскада гемостаза, увеличение уровня РФМК, снижение уровня основного антикоагулянта АТ-III и угнетение фибринолиза. Данная совокупность признаков укладывается в классическую картину тромботической готовности [86, 79, 109]. Резкое смещение гемостатического потенциала в сторону тромбинемии может быть расценено как дистрессорный ответ на однократное общее гипертермическое воздействие со стороны системы гемостаза. Однако при дальнейшем перегревании организма (начиная с ректальной температуры 42,5 °С) ответ системы гемостаза на температурное воздействие изменялся на гипокоагуляционный. Данная гемостазиологическая картина сопровождалась снижением агрегационной функции тромбоцитов, гипокоагуляцией по внутреннему и внешнему путям свертывания, а также на конечном его этапе. Кроме того, отмечалось угнетение фибринолитической активности крови.

Выявлено, что независимо от интенсивности примененной нами предшествовавшей гипертермической нагрузки в раннем восстановительном

периоде у всех животных регистрировалось состояние тромботической готовности. При этом продолжительность данного состояния была прямо пропорциональна уровню достигнутой в ходе предшествовавшей гипертермии ректальной температуры. После окончания однократного общего перегревания с достижением ректальной температуры 41,7 °С первые признаки нормализации в системе гемостаза появлялись по прошествии первых 5 часов восстановительного периода. При увеличении интенсивности гипертермического воздействия, приводящего к повышению температуры ядра до 43,2 °С, признаки восстановления гемостазиологического баланса выявлялись лишь по истечении 24 часов после окончания однократного общего перегревания.

С целью установления адаптационных резервов со стороны системы гемостаза в ответ на многократное общее перегревание была проведена серия экспериментов, в ходе которых животные подвергались 19-минутному общему перегреванию в течение 30 дней в воздушной среде при температуре 45 °С. В результате было установлено, что данный тренировочный режим повышал адаптационные резервы организма, оптимизируя ответную реакцию системы гемостаза на гипертермию, что проявлялось в сочетанной активации конечного этапа свертывания крови и фибринолиза. Таким образом, в результате долговременной адаптации к гипертермии устранялось рассогласование в отдельных звеньях системы гемостаза, зарегистрированное при однократном общем перегревании такой же интенсивности. Это способствовало увеличению устойчивости организма к многократному гипертермическому воздействию.

Таким образом, в работе были показаны фазные изменения со стороны системы гемостаза по мере увеличения ректальной температуры от 39,5 °С до 43,6 °С в ходе однократного общего гипертермического воздействия и установлены гемостазиологические критерии, характеризующие ту или иную стадию общего перегревания.

Выявлены факты, подтверждающие формирование долговременной адаптации под воздействием многократного общего перегревания как со стороны всего организма, так и системы гемостаза, в частности. Зафиксированные результаты

позволяют расширить существующие представления о влиянии общего перегревания на систему гемостаза с позиций развития общего адаптационного синдрома.

Результаты проведенных исследований могут быть использованы при определении критериев риска развития тромботических или гемофилических осложнений, их тяжести на различных стадиях общего перегревания, а также в постгипертермии. В практическом здравоохранении полученные данные могут быть использованы для возможного предотвращения негативных последствий как непреднамеренного, так и преднамеренного гипертермического воздействия на организм. Исследование закономерностей формирования ответной гемостазиологической реакции и формирование системного ответа на тепловое воздействие позволит в последующем лучше изучить механизмы поддержания постоянства внутренней среды организма при общем перегревании. Также в нашей работе установлен экспериментальный режим многократной воздушной гипертермии, который может быть использован в последующем в качестве тренирующего для повышения толерантности организма к тепловому фактору. Выявленное повышение устойчивости организма к негативному фактору гипертермии может быть использовано в профилактической и восстановительной медицине, а также способствовать изучению физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим, трудовым и социальным условиям.

ВЫВОДЫ

1. Однократное общее перегревание в воздушной среде сопровождается фазными изменениями со стороны системы гемостаза крыс. На стадии «безразличия» при достижении ректальной температуры 39,5°C происходит смещение гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции. При температуре ядра 41,7 °С (стадия «двигательного возбуждения») регистрируется развитие тромботической готовности. На стадии «начала теплового удара» (ректальная температура 42,5 °С) гемостазиологический профиль характеризуется как гипер-, так и гипокоагуляционными изменениями. При достижении температуры ядра 43,2 °С (стадия «разгара теплового удара») гемостатический потенциал смещается в сторону гипокоагуляции. На «терминальной стадии теплового удара» при достижении ректальной температуры 43,6 °С ответ системы гемостаза характеризуется выраженной гипокоагуляцией.

2. Постгипертермический период характеризуется состоянием тромботической готовности, продолжительность которого зависит от стадии общего перегревания. На стадии «двигательного возбуждения» при ректальной температуре 41,7 °С состояние тромботической готовности сохраняется в течение 5 часов, на стадии «разгара теплового удара» при температуре ядра 43,2 °С – в течение 12 часов постгипертермического периода.

3. Многократное общее перегревание крыс при условиях: 19 минут в течение 30 суток при температуре 45 °С – сопровождается исчезновением большинства признаков состояния тромботической готовности – повышенной концентрации РФМК, угнетения физиологических антикоагулянтов и фибринолиза, регистрируемых по окончании однократного общего перегревания в аналогичных условиях.

4. Признаками долговременной адаптации к многократному гипертермическому воздействию со стороны системы гемостаза крыс являются

гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания крови, сопровождающаяся активацией фибринолиза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АТ III – антитромбин III

ВПФМ – время полимеризации фибрин-мономерных комплексов

ОУГ – общая управляемая гипертермия

ПВ – протромбиновое время

ПДФ – продукты деградации фибрина

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ТВ – тромбиновое время

ТЭГ – тромбоэластография

СТ – Coagulation time (время свертывания)

СФТ – Clot formation time (время образования сгустка)

ML – maximum lysis (максимальный лизис сгустка)

PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type (ингибитор активатора плазминогена)

TFPI – tissue factor pathway inhibitor (ингибитор внешнего пути свертывания)

t-PA – tissue plasminogen activator (тканевой активатор плазминогена)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н.А. Адаптация и резервы организма / Н.А. Агаджанян. - М.: Спорт, 1983. – 176 с.
2. Алексеев А.Д. Геморрагические диатезы и тромбофилии / А.Д. Алексеев. - СПб.: Гиппократ, 2005. – 608 с.
3. Алипов Н.Н. Основы медицинской физиологии / Н.Н. Алипов. - М.: Практика, 2013. – 496 с.
4. Андреев Г.В. Фибринолиз (биохимия и физиология процесса) / Г.В. Андреев. - М.: Медицина, 1979. – 352с.
5. Антонова Е.И. Динамика пространственно-топографического становления ранних этапов регенерации печени после гипертермии: Материалы Международной гистологической конференции "Морфогенезы в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте", посвященная 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ профессора П.В. Дунаева (Тюмень, 13-14 июня, 2008 г.) // Морфология. – 2008. - Т. 133, № 4, - 2008. – 23 с.
6. Аполихин О.И. Применение методов гипертермии, термотерапии, термоабляции в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: автореф. дис. док. мед. наук. – М., 1996. – 24 с.
- Апчел В.Я. Стресс и стрессустойчивость человека / В.Я. Апчел, В.Н. Цыган. - СПб.: 1999. - 86 с.
7. Баллюзек Ф. В. Управляемая гипертермия / Ф. В.Баллюзек, М.Ф. Баллюзек, В.И. Виленский, С.И. Грелов. — М.: БИНОМ, 2001. — 123 с.
8. Балуда В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг. - Томск, 1980. – 308 с.
9. Баркаган З.С. Гемморогические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. - М.: Медицина, 1980. – 336 с.
10. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза (Сборник инструкций) / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюмедиа-мед АО, 2001. – 226 с.
- Белкин А.Д. Микро- и ультраструктурные особенности адаптивных реакций

тканевого микрорайона печени крыс в остром периоде после общей управляемой гипертермии / А.Д. Белкин, Г.М. Вакулин, А.В. Ефремов // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. - Т. 13, № 3,– С. 42-44.

Беляев Д.А. Анализ некоторых физиологических и этологических характеристик бесшёрстных крыс как новая модель биомедицинских исследований / Д.А. Беляев, М.М. Пекелис, Ю.В. Фокин // Биомедицина. - 2012. - № 1. - С. 29–36.

11. Боженкова М.В. Морфофункциональные изменения слюнных желёз былых крыс в условиях воздействия высокой внешней температуры (экспериментальное исследование): Дис. к-та мед. наук. - Смоленск – 2008. – 182 с.

Бокарев И.Н. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови / И.Н. Бокарев, А.М. Доронина, Т.В. Козлова. – М.: Медицина, 2011. - 15 с.

Бородкин П.А. Биологические эффекты облучения и гипертермии / П.А. Бородкин, В.Г. Зайнулин // Радиобиология. – 1993. - Т. 33, № 3. – С. 365-372.

12. Бышевский А.Ш. Биохимические компоненты свёртывания крови / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов, С.Л. Галян. - Свердловск: Изд-во Уральского университета, 1990. – 212 с.

13. Важенин А.В. Терморациомодификация в многокомпонентом лечении рака предстательной железы / А.В. Важенин, П.А. Карнаух // Вестник ЮУрГУ. – 2007. - № 2. - С. 69-74.

14. Васендин Д.В. Морфологические изменения в тимусе в «катаболической» фазе после воздействия экспериментальной гипертермии / Д.В. Васендин, С.В. Мичурина, И.Ю. Ищенко // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 2. - С. 33-35.

Васильев Н.В. Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных климатических условиях / Н.В. Васильев, Ю.М. Захаров, Т.И. Коляда – Новосибир.: ВО Наука, 1992. – 257с.

Васильев С.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов / С.А. Васильев, А.Л. Мелкумян, А.Л. Берковский. - Москва, 2013. - 77 с.

15. Вашкинель В.К. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека / В.К.

Вашкинель, М.Н. Петров – Л: Наука, 1982. – 88 с.

16. Верещагин И.П. Ксенотемпературы в медицинской практике: от гипотермии к гипертермии / И.П. Верещагин, Е.И. Верещагин – Новосибир.: НГТУ, 2013. — 184 с.

Вдовин В.М. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического и гиперкапнического воздействия // Автореф. дис. канд. мед. наук. — Барнаул, 2006. – 23 с.

Власова И.Г. Клеточные механизмы адаптации к гипертермии / И.Г. Власова, И.И. Лизунова // Вестник РУДН. -2004. - № 3 (27). – С. 6-11.

Волков В.Е. Гипертермический синдром: Методические указания / В.Е. Волков. – Чебоксары: Медицина, 1982. — 22 с.

17. Воложин А. И. Патолофизиология. Т. 1. / под ред. А. И. Воложина / - М.: Академия, 2006. - 272 с.

18. Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. Т.1 / Под ред. А.И. Воробьёва – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 448 с.

19. Гаврилов О.К. Клетки костного мозга и периферической крови / О.К. Гаврилов, Г.И. Козинец, Н.Б. Черняк – М.: Медицина, 1985. – 288 с.

20. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика / Ст. Гланц– М.: Практика, 1998.– 459 с.

21. Гомазков О.А. Сердце, кровь и молекулы регуляторы / О.А. Гомазков. - М.: Знание, 1982. – 64 с.

22. Грицюк А.И. Практическая гемотрансфузиология / А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк. - Киев: Здоров`я, 1994. - 253 с.

23. Данилова З.И. Влияние гипертермии на гемокоагуляционные и фибринолитические свойства крови: автореф. дис. к-та мед. наук – Минск, 1990. – 23 с.

Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. - Тверь: ООО Триада, 2005. – 227 с.

24. Долгов В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. - Т. I. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Миньшикова — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 928 с.

25. Долинский Г.А. Структурно-метаболические изменения в системе

периферическая кровь — сосудистый эндотелий после облучения на фоне эу- и гипертермии / Г.А. Долинский, Н.К. Федорцева, А.П. Родионова // Проблемы радиационной медицины. — 2007. — Вып. 13.- С. 133-138.

26. Елисеев Д.Н. Влияние тренировок к экзогенной гипертермии на состояние неспецифической резистентности организма / Д.Н. Елисеев // Военно-медицинский журнал. - 2005. - Т. 326, № 12. – С. 31-33.

27. Ермолов С.Ю. Основы клинической гематологии: Справочное пособие / под ред. С.Ю. Ермолова. - СПб.. Диалект. - 2003. - 304 с.

Ефремов А.В. Саногенетические механизмы влияния общей гипертермии при канцерогенезе / А.В. Ефремов, Е.В. Овсянко, И.Д. Сафронов // Астана медициналык журналы. - 2012. - № 3 (71). - С. 274-277.

Ефремов А.В. Микро- и ультраструктурные особенности адаптивных реакций тканевого микрорайона печени крыс в остром периоде после общей управляемой гипертермии / А.В. Ефремов, Ю.В. Пахомова, С.В. Мичурина // Медицина и образование в Сибири. - 2007. - № 2. - С. 63-67.

Жалненков Н. С теплом о тепле / Н. Жалненков // Ремедиум — 2004. - № 3. – С. 70-73.

28. Зайчик А.Ш. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) / А. Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. - 768 с.

Западнюк И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк. – Киев: “Вища школа”, 1983. – 383 с.

Звездин М.С. Реактивность сосудов кожи при дистантном тепловом воздействии / М.С. Звездин, В.В. Ачкасова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. - Т. 5, № 4 – С. 107-110.

Зербино Д.Д. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови: факты и концепции / Д.Д. Зербино. - М.: Медицина, 1989. – 255 с.

Зинчук В.В. Роль крови в обеспечении тканей кислородом при экзогенной гипертермии / В.В. Зинчук // Физиология и биоэнергетика гипоксии.– 1990. - № 8.– С. 69-76 с.

Зубаиров Д.М. Элементы ферментативной регуляции свёртывания крови / Д.М. Зубаиров // Вопросы нервно-гуморальной регуляции процесса свёртывания крови в условиях нормы и патологии - Труды Всесоюзного симпозиума, Чита. - 1971. – С. 62-68.

Зубаиров Д.М. Биохимия свёртывания крови / Д.М. Зубаиров - М.: Медицина, 1978. – 175с.

Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. - Казань: ФЭН, 2000. - 367 с.

Иванов Е.П. Диагностика нарушений гемостаза: Практическое пособие для врачей / Е.П. Иванов. — Минск: Беларусь, 1983. — 222 с.

Инжеваткин Е.В. Исследование метаболических изменений печени крыс в динамике восстановительного периода после гипертермического воздействия: Дис. к-та мед. наук. – Красноярск – 2001. – 122 с.

Каприн А.Д. Трансуретральная термотерапия, как метод выбора у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, отягощенных сопутствующей патологией / А.Д. Каприн, А.А. Клименко // Андрология и генитальная хирургия. - 2004. - № 3. – С. 26 – 28.

Карелина С.В. Структурные изменения в печени и регионарных лимфатических узлах после воздействия высокой температуры и коррекции мелатонином (экспериментальное исследование): Дис. к-та мед. наук. – Новосибирск – 2009. – 132 с.

29. Киншт Д. Н. Общая управляемая гипертермия: теория, практика, моделирование процессов / Д. Н. Киншт, Н. В. Киншт. Владивосток: Дальнаука, 2006. – 194 с.

30. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. - М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. - 798 с.

Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза / РАМН, Гематол. науч. центр. – М.: [б. и.], 2009. – 42 с.

Козлов А.А. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, Л.В. Натрус, П.А. Черново. – М.: Литтерра, 2011. - 136 с.

Козлов Н.Б. Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики,

лечения / Н.Б. Козлов. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1990. – 104 с.

Козлов Н.Б. Пути изменения теплопродукции в условиях адаптации организма к высокой внешней температуре // Под ред. Н.Б. Козлов Медико-биологические аспекты действия на организм высокой внешней температуры (сборник научных трудов) / Смоленский медицинский институт (Смоленск); ред. Н. Б. Козлов. — Смоленск: СГМИ, 1989. — С. 5 – 9.

Колдышева Е.В. Ультраструктурные эквиваленты адаптивной реорганизации коры надпочечников при действии экстремальных факторов / Е.В. Колдышева // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - № 6 (134). – С. 139 – 145.

Кратенок В.Е. Изменения состояния жизненно важных систем и функций организма при общей управляемой ВЧ-гипертермии: автореф. дис. канд. мед. наук. - Мин. гос. мед. ин-т. - Минск, 1983. – 20 с.

31. Кузнецов Д.Г. Состояние липидов печени и головного мозга при гипертермии // Под ред. Н.Б. Козлов Медико-биологические аспекты действия на организм высокой внешней температуры (сборник научных трудов) / Смоленский медицинский институт (Смоленск); ред. Н. Б. Козлов. — Смоленск: СГМИ, 1989. — С. 36 - 40.

32. Кузник Б.И. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз / Б.И. Кузник, В.П. Скипетров. - М.: Медицина, 1974. – 306 с.

33. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография / Б.И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

Кузник Б.И., Стуров В.Г., Максимова О.Г. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей. Новосибирск. – «Наука», 2012. 456 с.

Куликов В.П. Общая патология / Под ред. В.П. Куликова – Барнаул, 2006.– 411 с.

Литвицкий П.Ф. Нарушения теплового баланса организма: гипертермия, гипертермические реакции, тепловой удар, солнечный удар / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2010. - Т. 9, № 1. – С. 96-102.

Ляляев В.А. Лихорадка и гипертермия / В.А.Ляляев // Нижегородский медицинский журнал. - 2007. - № 1. – С. 118-121.

Льюис С. М. Практическая и лабораторная гематология / С.М. Льюис, Б. Бэйн, И. Бэйтс; пер. с англ. под ред. А.Г. Румянцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 672 с.

Макаренко Т.Г. Энергетический обмен в печени крыс при различных режимах теплового воздействия на организм // Под ред. Н.Б. Козлов Медико-биологические аспекты действия на организм высокой внешней температуры (сборник научных трудов) / Смоленский медицинский институт (Смоленск); ред. Н. Б. Козлов. - Смоленск: СГМИ, 1989. - С. 29-33.

34. Марини Дж. Медицина критических состояний / Дж. Марини, А. Уиллер. - Москва, 2002. – 789 с.

Марковская В.А. Тепловая травма: клиника, морфология, способы коррекции / В.А. Марковская, Т.В. Павлова // Медицина. Фармация. - 2011. - № 4 (99). - С.127-132.

Макацария А.Д. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови в акушерской практике / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко, В.О. Бицадзе. - Триада-Х, 2002. - 496 с.

Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. - 256 с.

Мельник Б.Е. Медико-биологические формы стресса / Б.Е. Мельник, М.С. Кахана. – Кишинев: Штиинца, 1981. – 176 с.

35. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей / В.В.Михайлов. - М.: Медицина, 2001. - 704 с.

Момот А.П. Мембранная активация свёртывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых диагностических тестов): автореф. дис. док. мед. наук: Алт. гос. мед. ин-т. — Барнаул, 1997. – 28 с.

Момот А.П. Дискордантные сдвиги фибринолиза при остром и подостром ДВС-синдроме // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - № 1 (21). - С. 45-48.

Момот А.П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот. - СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.

Никонова Л.В. Современные аспекты комплексного лечения больных ревматоидным артритом / Л.В. Никонова // Казанский медицинский журнал, 2002. – Т. 83, № 2. - С. 81-89.

Павлов А.С. Биологическая значимость гипертермии при мышечной работе // Автореф. дис. док. мед. наук — Минск, 1990. – 22 с.

Павлов А.С. Термофизиология мышечной работы и спортивного стресса./ А.С. Павлов. - 2007. – 51 с.

Павлов С.Е. Адаптация / С.Е. Павлов. – М.: Паруса, 2000. – 282 с.

Пекарский Д.Е. Гипертермические реакции / Д.Е. Пекарский, В.А. Аркашов - Киев: Здоров`я, 1981. - 87 с.

Петин В.Г. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды (научный обзор) / В.Г. Петин, И.П. Дергачева, Г.П. Жураковская // Радиация и риск. – 2001. - № 12. - С. 117- 135.

Петровский Б.Р. Актуальные проблемы гемостазиологии / Б.Р. Петровский, А.П. Авцын. - М.: Наука, 1981. – С. 12-13

Подвысоцкий В.В. Основы общей патологии (руководство к изучению физиологии больного человека) / В.В. Подвысоцкий. - СПб.: Невский проспект – Т. 2, 1891. – 297 с.

Пугачёв М.К. Роль надпочечников в формировании компенсаторно-приспособительной реакции организма на кратковременное перегревание // Под ред. Н.Б. Козлов Медико-биологические аспекты действия на организм высокой внешней температуры (сборник научных трудов) / Смоленский медицинский институт (Смоленск); ред. Козлов Н. Б. — Смоленск: СГМИ, 1989. — С. 17-18.

Пугачев М.К. Морфофункциональные изменения коры надпочечников крыс при общем внешнем перегревании в сочетании с наркозом / М.К. Пугачев, К.А. Гаврилов, Л.Б. Мочалова / Гистология, 1997. – С. 17-19.

Пурсанов К.А. Состояние гемостаза при введении гепарина и пчелиного яда в

условиях нормо- и гипертермии / К.А. Пурсанов, А.Е. Хомутов, В.В. Ягин// Нижегородский медицинский журнал - 2008. - № 6. - С. 56-59.

Ройтруб Б.А. Конформационные переходы в белках крови при различных функциональных состояниях нервной системы / Б.А. Ройтруб. - Киев.: Наукова Думка, 1975. – 192 с.

Руководящие принципы ухода за животными и их использования в эксперименте // Журн. высш. нервн. деятельности. - 1990. - № 1. - 203 с.

Савушкин А.В. Концентрация фибриногена и свойства фибринового сгустка / А.В. Савушкин // Гематология и трансфузиология — 2003. – Т. 48, № 3 – С. 29-34.

Самаль А.Б. Агрегация тромбоцитов: методы изучения и механизмы / А.Б. Самаль, С.Н. Черенкевич, Н.Ф. Хмара - Минск: Университетское, 1990. – 104 с.

Самсонов А.В. Функциональное состояние легочных и перитонеальных макрофагов после воздействия общей гипертермии (экспериментальное исследование): Дис. канд. мед. наук. – Томск – 2012. – 147 с.

Самсонова Е.Н. Реакция клеток костного мозга крыс при действии общей гипертермии / Е.Н. Самсонова, Н.В. Долотина, О.Н. Логачева // Бюллетень СО РАМН - 2011. - Т. 31, № 1. - С. 40- 45.

Сергеев П.В. Физико-химические механизмы и гормональная регуляция свёртывания крови / П.В. Сергеев, Р.Д. Сейфулла, А.И. Майский. - М.: Наука, 1974. – 263 с.

Симакова И.В. Особенности эндокринно-метаболического статуса у крыс в динамике общей искусственной гипертермии: автореф. дис. канд. мед. наук — Новосибирск, 2005. – 21 с.

Смирнов С.Н. Структурно-функциональные изменения в печени крыс, перенесших воздействие общей хронической гипертермии средней степени тяжести / С.Н. Смирнов, И.С. Мочалова, М.П. Смирнова // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. - 2013. - № 19 (278), Ч. II. - С. 126- 134.

Стручко Г.Ю. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Геморрагические диатезы и ДВС-синдром: конспект лекций / Г.Ю. Стручко. – Чебоксары: Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова, 2005. - 69 с.

Сувернев А.В. Основы безопасности пиковой гипертермии / А.В. Сувернев. – Новосибир.: Гео, 2007. — 125 с.

Сувернев А.В. Пути практического использования интенсивного теплолечения / А.В. Сувернев, Г.В. Иванов, И.В. Василевич. – Новосибир.: Гео, 2009. - 109 с.

36. Судаков К.В. Эмоциональный стресс. Физические и медико–социальные аспекты / К.В. Судаков, Е.В. Коплик, Р.М. Салиева. – Харьков, 1990. – С. 12.

Султанов Ф.Ф. Гипертермия: компенсация и недостаточность / Ф.Ф. Султанов. - Ашхабад: Ылым, 1978. – 223 с.

Султанов Ф.Ф. Системная и регионарная гемодинамика при гипертермии// Автореф. диссер. док. мед. наук — СПб.: 1992. – 24 с.

37. Сумин С.А. Неотложные состояния / С.А. Сумин. - М.: Фармацевтический мир, 2000. – 464 с.

Суняйкина О.А. Иммунометаболические эффекты, вызываемые регуляторами энергетического обмена при температурном нарушении гомеостаза: Дис. к-та мед. наук. - Курск – 2007. – 128 с.

Тен В. Влияние на организм многократных воздействий высокой температуры / В. Тен // Физиологические адаптации к теплу и холоду. - Л.: Наука, 1969. – С. 105 - 120.

38. Ферстате М. Тромбозы / М. Ферстате, Ж. Фермилен. – М.: Медицина, 1986. – 336 с.

39. Филимонов В.И. Руководство по общей и клинической физиологии / В.И. Филимонов. - М.: Медицинское информационное агенство, 2002. – 958 с.

Филиппова О.И. Методы исследования функциональной активноститромбоцитов (обзор литературы) / О.И. Филиппова, А.В. Колосков, А.А.Столица // Трансфузиология. - 2012. - Т. 13. - С. 493-515.

Чвырев В.Г. Тепловой стресс / В.Г. Чвырев, А.Н. Ажаев, Г.Н. Новожилов. - М.: Медицина, 2000. - 296 с.

40. Черешнев В.А., Патология / Под ред. В.А., Черешнева, В.В. Давыдова - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2006. - 1100 с.

Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний / В.Ю. Шанин. - СПб.:

ЭЛБИ-СПб, 2003. – 218 с.

Шатаева Л.К. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы) / Л.К. Шатаева, В.Х. Хавинсон, И.Ю. Ряднова. — СПб.: Наука, 2003. - 222 с.

Шахматов И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза / И.И. Шахматов // Фундаментальные исследования. – 2010. - № 3. – С. 144-151.

Шахматов И.И. Реакции системы гемостаза на стрессорные воздействия и возможности их коррекции // Дис. док. мед. наук; Алт. гос. мед. ин-т. — Барнаул, 2011. – 288 с.

Шахматов И.И. Нарастание дизадаптивных сдвигов со стороны системы гемостаза по мере увеличения продолжительности гипокинезии / И.И. Шахматов, В.И. Киселев // Фундаментальные исследования. - 2004. - № 2. - С. 106-108.

Шахматов И.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия / И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, В.И. Киселев // Бюллетень СО РАМН. - 2010. - Т. 30, № 2. – С. 131-139.

Шахматов И.И. Влияние кратковременного стресса на гемостаз у крыс / И.И. Шахматов, В.И. Киселёв // Казанский медицинский журнал. – 2010. - Т. 91, № 4. – С. 464-468.

Шахматов И.И. Влияние многократного воздействия физической нагрузки на систему гемостаза / И.И. Шахматов, О.В. Алексеева // Фундаментальные исследования. -2011. - № 10. – С.181-186.

Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови / Ф.Дж. Шиффман. - СПб.: БИНОМ - Невский Диалект, 2000. - 448 с.

Юнусов А.Ю. Физиология крови человека и животных в жарком климате / А.Ю. Юнусов/ - Ташкент: Медгиз УзССР, - 1961. – 208с.

Ягода А.В. Патология печени и функция тромбоцитов / А.В. Ягода, П.В. Корой. - Ставрополь, 2008. – 271с.

Anderson N.L. A two-dimensional electrophoretic analysis of the heat-shock-induced proteins of human cells / N.L. Anderson, C.S. Giometti, M.A. Gemmell, S.L. Nance // Clin. CHEM. - 1982. - 28/4. - P. 1084- 1092.

41. Ash S.R. Specialized perfusion protocol for whole-body hyperthermia / S.R. Ash, J.A. Guzman, N.G. Keeling. –1995. - P. 487-489.
42. Bert H. The cellular and molecular basis of hyperthermia / H. Bert, P. Wust, O. Ahlers, A. Dieing // *Critical Reviews in Oncology Hematology*. - 2002. - № 43. - P. 33–56.
43. Bettaieb A. Hyperthermia: cancer treatment and beyond / book edited Leticia Rangel / A. Bettaieb // *Cancer Treatment - Conventional and Innovative Approaches*. - 2013. - P.257-285.
44. British Society for Haematology Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation // *British Journal of Haematology*. -2009. - № 145. - P. 24–33.
45. Broessner G. Controlled prophylactic normothermia / Edited by G. Broessner, M. Fischer // *Critical Care*. - 2012. - Vol. 16. - P. 13-14.
46. Bouchama A. Pathogenetic mechanisms of heatstroke and novel therapies / Edited by G. Broessner, M. Fischer // *Critical Care*. - 2012. - Vol 16. - P. 10-11.
47. Brenner B.G. Heat shock protein - based therapeutic strategies against human immunodeficiency virus type infection / B.G. Brenner, M.A. Wainberg // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. - 1999. - № 7. - P. 80-90.
48. Cassutti V. AndroTherm application for Peyronie disease / V. Cassutti, M. Ballerini, G. Baronzio // *Oncotermia journal*. -2012. – Vol. 5. - P. 12-13.
49. Caterina R. De. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants / R.De Caterina, S. Husted, L. Wallentin, F. Andreotti // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2013.– № 4. - P. 569-580.
50. Cippitelli M. Hyperthermia enhances CD95-ligand gene expression in t lymphocytes / M. Cippitelli, C. Fionda, D. Bona, M. Piccoli // *The Journal of Immunology*.– 2005. -№ 174. - P. 223–232.
51. Chicheł A. Thermal boost combined with interstitial brachytherapy inbreast conserving therapy – Assessment of early toxicity / A. Chicheł, J. Skowronek, M. Kanikowski // *Oncology and radiotherapy*. - 2011. - № 16. - P. 87–94.
52. Close B. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 2 / B. Close, K. Banister, V. Baumans // *Laboratory Animals*. -1997. - P. 32

Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609/EEC) // Official Journal of the European Communities L 262. – P. 1 – 29.

53. Dani A. Clinical study for advanced pancreas cancer treated by oncothermia / A. Dani, A. Varkonyi, T. Magyar, A. Szasz // Forum Hyperthermie. - 2009. - P. 13-20.

54. Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review / I. Dalainas // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2008. - № 12. - P. 19-31.

55. Diehl K.A. Alterations in Hemostasis Associated With Hyperthermia in a Canine Model / K.A. Diehl, E. Crawford, P.D. Shinko, R.D. Tallman // American Journal of Hematology. - 2000. - № 64. - P. 262–270.

56. Douwes F.R. Radiofrequency transurethral hyperthermia and complete androgen blockade / F.R. Douwes, S. Lieberman // Alternative & Complementary therapies. -2002. № 6.- P. 149-157.

European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe, 1986. – 14 p.

Fälker K. Activation and regulation of the extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) in human platelets / K. Fälker // Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Haushalts- und Ernährungswissenschaften (Dr. oec. troph.) Gießen. - 2005. № 6.- P. 90.

57. Franchini M. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation / M. Franchini, G. Lippi, F. Manzato // Thrombosis Journal. – 2006. - № 4. - P. 1- 9.

Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome / S. Gando // Crit Care Med. – 2010. - Vol. 38. - P. 35 – 43.

58. Gao W. A smart, phase transitional and injectable DOX/PLGA-Fe implant for magnetic-hyperthermia-induced synergistic tumor eradication / Zheng Y., Wang R., Chen H., Cai X., Lu G. // Acta Biomater. 2016. - № 29. - P. 298 306.

59. Halevy D. Thrombotic microangiopathies / D. Halevy, J. Radhakrishnan, G. Markowitz,

G. Appel // *Crit Care Clin.* – 2002. - № 18. - P. 309 – 320.

Hambleton J. Coagulation: consultative hemostasis / J. Hambleton, L. Leung, M. Levi // *Hematology.* - 2000. - P. 355-363.

60. Huang-Wen H. Heating in biothermal systems / Edited by Dr. Amimul Ahsan / H. Huang-Wen // *Convection and Conduction Heat Transfer*, 2011. - P. 34-36.

Huang-Wen H. Significance of blood vessels in optimization of absorbed power and temperature distributions during hyperthermia / H. Huang-Wen, L. Chihng-Tsung // *International Journal of Heat and Mass Transfer.* -2010. - № 53. - P. 5651–5662.

61. J. van der Zee. Heating the patient: a promising approach? / Zee J. van der // *Annals of oncology.* - 2002. - № 13. - P. 1173-1184.

62. J. van der Zee. Thermal enhancement of both tumour necrosis factor alpha-induced systemic toxicity and tumour cure in rats / Zee J van der, Aardweg GJM van den, Rhoon GC van // *British Journal of Cancer.* – 1995. - № 71. - P. 1158-1162.

Jacobsen E.D. Disseminated Intravascular Coagulation / E.D. Jacobsen // *Hematology.* - 2010. - Vol. 5, Part 1. - P. 2-12.

63. Jackson S.P. Signaling events underlying thrombus formation / S.P. Jackson, W.S. Nesbit, S. Kulkarni // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* -2006. - № 1. - P. 1602–1612.

Johns L.D. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: the frequency resonance hypothesis // *Journal of Athletic Training.* - 2002. - № 3. - P. 293-299.

Issels R.D. Hyperthermia adds to chemotherapy / R.D. Issels // *European journal of cancer.* -2008. - № 44. - P. 2546 –2554.

Kenneth R.D. Stress protein expression kinetics / R.D. Kenneth // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* – 2006. - № 8. - P. 403–427.

Kim S.C. History of hyperthermia and electro-medicine / S.C. Kim, W. Ju, A. Szasz // *Oncotermia journal.* - 2010. - Vol. 22. - P. 12-13.

Lagos B. Specific correction of impaired acid hydrolase secretion in storage pool-deficient platelets by adenosine diphosphate / B. Lagos, C. A. Dangelmaier, H. Holmsen, H.J. Weiss // *The American Society for Clinical Investigation, Inc.* - 1988. - Vol. 81 - P. 1865-1872.

Linden M.D. Platelet Physiology / M.D. Linden // *Haemostasis: Methods and*

protocols, methods in molecular biology. - 2013. - № 13. – P. 13-30.

64. Medical Group Ltd Whole-body hyperthermia treatment / Breakspear Medical Group Ltd. Registered in England 2035350, 2011. - P. 1-9.

65. McCarty J.T. Evaluation of platelet antagonists in in vitro. Flow models of thrombosis / Edited by: S.A. Mousa // *Methods in Molecular Medicine. Anticoagulants, Antiplatelets, and Thrombolytics.* - 2009. - Vol. 93. - P. 21-34.

66. Milani V. Effects of intracellular and extracellular heat shock proteins on anti-tumor immune responses // *Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München*, 2005. - P. 117.

67. Mousa S.A. Tissue factor pathway inhibitor in thrombosis and beyond / Edited by: S.A. Mousa // *Methods in Molecular Medicine. Anticoagulants, Antiplatelets, and Thrombolytics.* - 2002. - Vol. 93. - P. 133-155.

68. Ostberg J.R. Regulation of immune activity by mild (fever-range) whole body hyperthermia: effects on epidermal Langerhans cells / J.R. Ostberg, R. Patel, E.A. Repasky // *Cell Stress Chaperones.* - 2000. - № 5 (5). - P. 458–461.

69. Paiva M.B. Laser photo chemotherapy: an alternative treatment for cancer / M.B. Paiva, M. Palumbo, B. Greggio, J.A. Sercarz // *Current Cancer Treatment - Novel Beyond Conventional Approaches.* - 2011. - № 9. - P. 175-179.

70. Piccione G. Modifications of aggregation during treadmill section and obstacle course in athletic horse / G. Piccione, A. Assenza, S. Casella // *Acta Veterinaria (Beograd).* - 2010. - Vol. 60, № 2-3, - P. 165-172.

71. Qin S. Hyperthermia induces apoptosis by targeting Survivin in esophageal cancer / Xu C, Li S, Wang X, Sun X, Wang P, Zhang B, Ren H. // *Oncol Rep.* - 2015. - Vol. 34, № 5, - P. 64.

Reilly J.S. Euthanasia of animals used for scientific purposes / J.S. Reilly. - ANZCCART – 2001. – P. 136.

72. Riadh W.Y. Thermal Therapy, Part 1: An introduction to thermal therapy / W.Y. Riadh, R. Bansal, D. Krewski // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 34(6), (2006) P. 459–489.

73. Riadh W.Y. Thermal Therapy, Part 2: Hyperthermia techniques / W.Y. Riadh, R. Bansal, D. Krewski // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering.* - 2006. - 34(6). - P. 491–542.

74. Riadh W.Y. Thermal Therapy, Part III: Ablation Techniques / W.Y. Riadh, R. Bansal, D. Krewski // *Critical ReviewsTM in Biomedical Engineering*. – 2007. – 35 (1-2). - P. 37-121.
75. Riley R.S. DIC sindros / R.S. Riley // *Disseminated Intravascular Coagulation*. - 2005. – Vol. 4. - P. 1-2.
76. Riley R.S. Laboratory Evaluation of Hemostasis / R.S. Riley, A.R. Tidwell, D. Williams // *Laboratory Evaluation of Hemostasis*, 2005. - P. 29.
77. Roca C. Hyperthermia inhibits angiogenesis by a plasminogen activator inhibitor 1-dependent mechanism / C. Roca, L. Primo, D. Valdembri, A. Cividalli // *Cancer research*. - 2003. - № 63. - P. 1500–1507.
78. Roussakow S. The history of hyperthermia rise and decline / S. Roussakow // *Conference Papers in Medicine*. - 2013. - Vol. 2013. - P. 58.
79. Rowe-Horwege R.W. Hyperthermia, systemic // *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, Second Edition, edited by John G. Webster, 2006. - P. 42-63.
80. Scaravilli V. Rewarming: facts and myths from the systemic perspective / Edited by G. Broessner, M. Fischer // *Critical Care*. – 2012. – Vol. 16. - P. 35-38.
81. Szasz A. Comments on oncological hyperthermia critics / A. Szasz // *Comments on Hyperthermia*. - 2010. - P. 17.
82. Szasz O. Thermally induced but not temperature-dependent effects in oncological electro-hyperthermia treatment / O. Szasz, G. Andocs, A. Szasz. - 2009. - P. 29.
83. Szasz A. Dose concept of oncological hyperthermia: heat-equation considering the cell destruction / A. Szasz, Gy. Vincze // *J Cancer Res Ther*. - 2006 – Vol. 2.- P. 23.
84. Szasz A. Oncothermia / Szasz A. - 2009. - P. 17.
85. Szasz O. Thermally induced but not temperature-dependent effects in oncological electro-hyperthermia treatment / O. Szasz, G. Andocs, A. Szasz. – 2010. - P. 29.
86. Schadinger S.L. Secretion and antifibrinolytic function of TAFI from human platelets / S.L. Schadinger // *A thesis submitted to the Department of Biochemistry, Queen's University Kingston, Ontario, Canada*. - 2009. № 4. - P. 94.
87. Schmutzhard E. Rewarming: facts and myths from the neurological perspectives / Edited by G. Broessner, M. Fischer // *Critical Care*. – 2012. - Vol. 16. - P. 33-35.
88. Szigeti G.P. Hyperthermia versus oncothermia: cellular effects in cancer therapy / G.P.

Szigeti, G. Hegyi, O. Szasz. – 2010. - P. 64.

Smith J.E. Effects of strenuous exercise on haemostasis / J.E. Smith // *Br J Sports Med.* – 2003. – Vol. 37, № 5. – P. 433-435.

89. Soest H. Diephuis extra corporeal whole body hyperthermia in patients with chronic hepatitis c virus infection; results of a pilot study / H. van Soest, O.L. Cremer, P.H. Vaessen, B.J. Hartman // *Rise fall new treatment options for chronic hepatitis C*, 2011. - P. 97-111.

90. Song C.W. Park influence of tumor pH on therapeutic response / Edited by: B. Tei// *Cancer Drug Discovery and Development: Cancer Drug Resistance.* - 2006. - № XVI. – P. 21 - 42.

91. Suvernev A.V. Intensive hyperthermia therapy / A.V. Suvernev, G.V.Ivanov, S.Yu. Novozhilov, A.V. Yefremov // *Siberian Research Institute of Hyperthermia – Novosib.: Geo*, 2011. - P. 96.

92. Tanaka K.A. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation / K.A. Tanaka, N.S. Key, J.H. Levy. - 2003. - P. 32.

93. Török Z. Plasma membranes as heat stress sensors: From lipid-controlled molecular switches to therapeutic applications / Z. Török, T. Crul, B. Maresca, G.J. Schütz // *Biochimica et Biophysica Acta.* - 2014. - № 838. - P. 1594–1618.

94. Xiaoming H. Thermostability of biological systems: fundamentals, challenges, and quantification / H.Xiaoming // *The Open BiomedicalEngineering Journal.* -2011. - № 5. - P. 47-73.

95. Wolber E. Thrombopoietin: the novel hepatic hormone / E.Wolber, W.Jelkmann// *Physiology.* – 2002. - Vol. 17. - P. 6-10.

96. Wada H. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines / H. Wada, T. Matsumoto, Y. Yamashita // *Journal of Intensive Care.* – 2014. -№ 15. - P. 2-18.

97. Wada H. Disseminated intravascular coagulation: Testing and diagnosis / H. Wada, T. Matsumoto, Y. Yamashita, T. Hatadad // *Clinica Chimica Acta.*- 2014. -№ 436. - P. 130–134.

98. Wust P. Hyperthermia in combined treatment of cancer / P. Wust, B. Hildebrandt, G. Sreenivasa, B. Rau // *Oncology.* – 2002. - Vol. 3. - P. 487- 488.

99. Zhang Y. Thermal ablation versus conventional regional hyperthermia has greater anti-tumor activity against melanoma in mice by upregulating CD4+ cells and enhancing IL-2 secretion / Y. Zhang, W. Zhang, C. Geng, T. Lin // Progress in Natural Science. - 2009. – № 19. - P. 1699–1704.
100. Zhang W. The encapsulation and intracellular delivery of trehalose using a thermally responsive nanocapsule / W. Zhang, J. Rong, Q. Wang, H. Xiaoming // Nanotechnology. – 2009. – № 20. – P. 1469-1477.
101. Zhou L. Platelet Aggregation testing in platelet-rich plasma (Description of procedures with the aim to develop standards in the field) / L. Zhou, A.H. Schmaier // Am J. Clin Pathol. – 2005. - № 123. - P. 172-183.