

# СИСТЕМА ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С «СУХОЙ» ВОДНОЙ ИММЕРСИЕЙ И АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИЕЙ.

*Кочергин А.Ю., Маркин А.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С.  
ФГБУ Науки ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва, Россия*

**Резюме.** В данной работе представлены результаты исследований системы регуляции агрегатного состояния крови в экспериментах с 21-суточной АНОГ с углом наклона тела  $-6^{\circ}$  и с 21-суточной водной «сухой» иммерсией. Проводилось определение концентрации фибриногена, Д-димера, протеина С. В ходе АНОГ отмечался эффект снижения уровня фибринообразования и фибринолиза. Во время иммерсии интенсивность данных процессов оставалась на фоновом уровне, однако, наблюдалось повышение уровня физиологического антикоагулянта.

**Summary.** This paper deals with the studies results of blood aggregate state regulation system in experiments with a 21-day bed-rest with a body inclination angle of  $-5^{\circ}$ , with a 21-day water "dry" immersion. Fibrinogen, D-dimer, protein C, concentrations were determined. During bed-rest, the effect of fibrin formation and fibrinolysis levels reducing was noted. During immersion, the intensity of these processes remained at the background level, however, an increase in the level of physiological anticoagulant was observed.

## **Введение.**

В связи с трудностью проведения исследований на борту космического корабля наземные модельные эксперименты являются ценными источниками данных, позволяют более детально исследовать и дифференцировать влияние факторов космического полета на организм человека.

Несмотря на то, что у астронавтов были зарегистрированы редкие тромботические явления [1, 2], показано [3], что микрогравитация влияет на количество и функцию тромбоцитов, увеличивая риск кровоизлияний и способствуя замедлению заживления ран.

Согласно результатам ряда экспериментов с длительной (20-60 дней) антиортостатической гипокинезией происходит усиление тромбинообразования, фибринообразования и фибринолиза [4]. В другом исследовании показано, что 60-дневная АНОГ с углом наклона  $-6^{\circ}$  не оказывает значительного влияния на активацию системы гемостаза [5]. Согласно данным U. Limreg и соавт. [6], отмечается тенденция к гипокоагуляции во время гипокинезии и усиление прокоагулянтной активности во время ортостатической пробы, а также тенденция к повышению уровня циркулирующих микрочастиц эндотелия в ходе иммерсии.

## **Методы.**

Программа экспериментов была одобрена Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН, от испытуемых получено Информированное согласие.

В исследовании с 21-суточной «сухой» водной иммерсией принимали участие 6 испытуемых-добровольцев мужского пола в возрасте от 25 до 32 лет.

В эксперименте с АНОГ принимали участие 6 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 41 года. Все участники эксперимента находились в антиортостатическом положении с углом наклона  $-6^{\circ}$  в краниальном направлении на протяжении 21 суток.

Взятие венозной крови осуществлялось натощак за 7 суток до начала экспериментов, на 8, 21-е сутки воздействия и на 7-е сутки периода восстановления.

Получение цитратной плазмы осуществлялось методом центрифугирования при 1800g в течение 10 мин, после чего отбиралась бедная тромбоцитами фракция супернатанта, в которой проводилось определение следующих показателей: концентрации фибриногена (ФБГ), Д-димера (ДД), протеина С (ПС); величин тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового

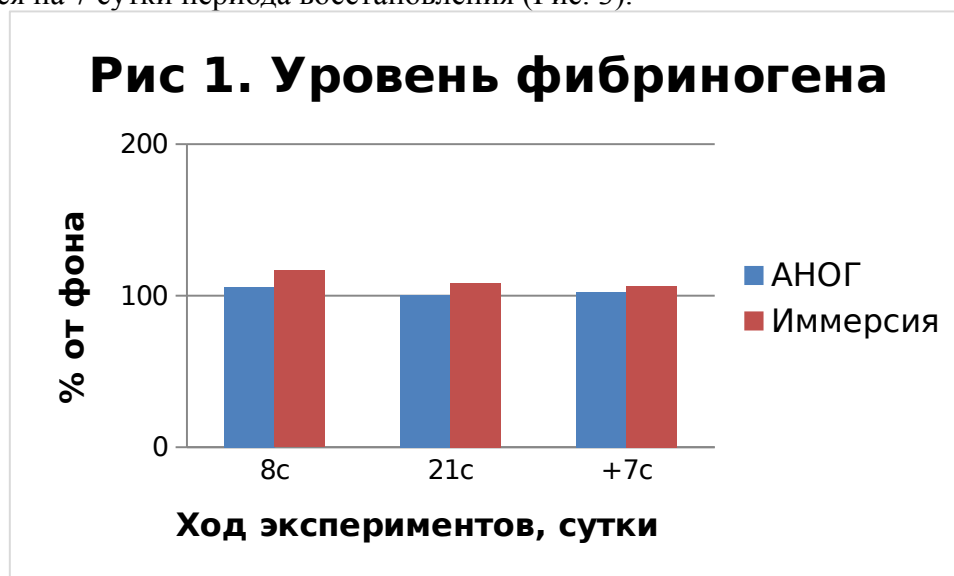
времени (ПВ). В эксперименте с иммерсией дополнительно определялись концентрации плазминогена (ПГ), антитромбина III (АТIII) и  $\alpha$ -2-антиплазмина (АП).

Все исследования выполнялись на автоматическом коагулометре СА-1500 фирмы Sysmex (Япония) с применением коммерческих наборов реагентов производства фирмы Siemens (Германия) и стандартных клоттинговых, иммунологических и хромогенных методов.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (США). Оценка динамики изменений выполнялась с помощью непараметрического метода парных сравнений зависимых выборок (критерия Уилкоксона).

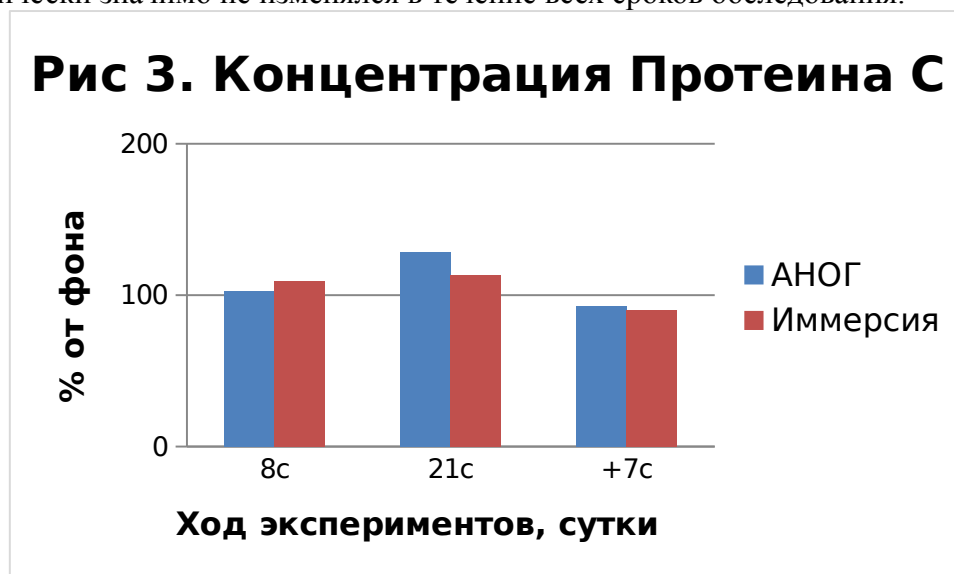
#### Результаты и обсуждение.

В эксперименте с АНОГ Концентрация ФБГ во все сроки обследования статистически значимо не менялась (Рис. 1). Концентрация Д-димера была статистически значимо снижена на 8-е сутки обследования (Рис. 2). Уровень протеина С незначительно снижался на 7 сутки периода восстановления (Рис. 3).



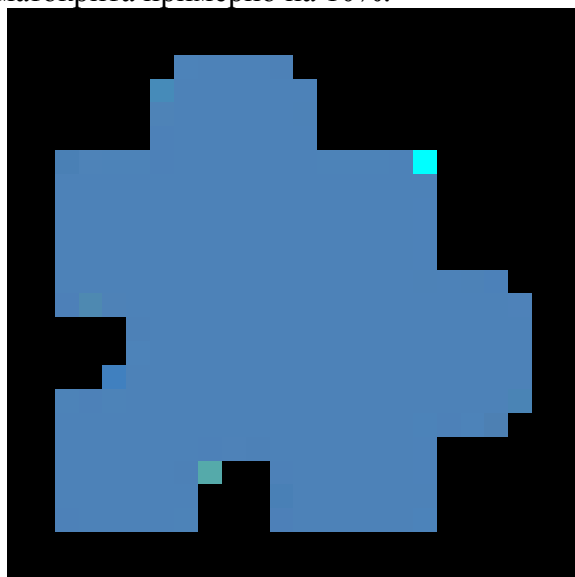
\* - различие с фоном по Уилкоксону ( $p < 0,05$ )

Во время иммерсии наблюдалось умеренное повышение концентрации фибриногена на 16,5% на 7-е сутки воздействия относительно фоновых уровней. Содержание протеина С статистически значимо увеличивалось на 21-е сутки на 7,9%. Уровень Д-димера статистически значимо не изменялся в течение всех сроков обследования.



\* - различие с фоном по Уилкоксону ( $p < 0,05$ )

Известно, что в ходе иммерсии [7] и антиортостатической гипокинезии [8] наблюдается снижение скорости кровотока, что замедляет процессы поступления субстрата и удаления продуктов мембраносвязанных ферментативных реакций каскада свертывания, создаются благоприятные условия для развития межмолекулярного взаимодействия регуляторных белков с их субстратами, адсорбции их на фосфолипидных мембранах, комплексообразования и лизиса активированных комплексов [9]. Однако, такой эффект возможен при условии активации регуляторных механизмов, что было более выражено в эксперименте с иммерсией. Не исключено, что одной из причин повышения уровня белков являлась гемоконцентрация. Во время эксперимента с иммерсией было обнаружено увеличение уровня гематокрита примерно на 10%.



\* - различие с фоном по Уилкоксону ( $p < 0,05$ )

### **Заключение.**

В ходе АНОГ отмечался эффект снижения уровня фибринообразования и фибринолиза. Значимых изменений интенсивности данных процессов в эксперименте с иммерсией не отмечалось, и даже наблюдалось повышение концентрации фибриногена.

Вероятно, в эксперименте с АНОГ перераспределение жидких сред организма и изменения реологических характеристик крови были более выражены, что вызвало эффект умеренной гипокоагуляции. А в эксперименте с иммерсией гемоконцентрация приводила к повышению уровня фибриногена.

Таким образом, результаты данных экспериментов указывают на активацию регуляторно-компенсаторных механизмов в ходе воздействия, снижающих интенсивность фибринообразования, вплоть до возникновения умеренного эффекта гипокоагуляции.

Работа выполнена в рамках темы РАН № 65.1.

### **Литература.**

1. Auñón-Chancellor S.M., Pattarini J.M., Moll S., Sargsyan A.N. Venous Thrombosis during Spaceflight. // *Engl J Med.* – 2020. – V.382. – №1. – P.89-90.
2. Marshall-Goebel K., Laurie S.S., Alferova I.V., et al. Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight. // *JAMA Netw Open.* – 2019. – V.11. – №2. – e1915011.
3. Locatelli L., Colciago A., Castiglioni S., Maier J.A. Platelets in Wound Healing: What Happens in Space? // *Front Bioeng Biotechnol.* – 2021. – №9. – e716184.

4. Kim D.S, Vaquer S., Mazzolai L., et al. The effect of microgravity on the human venous system and blood coagulation: a systematic review. // *Exp Physiol.* – 2021. –V.106 – №5. – P.1149-1158.
5. Haider T, Gunga H-C., Matteucci-Gothe R et al. Effects of long-term head-down-tilt bed rest and different training regimes on the coagulation system of healthy men // *Physiological Reports.* – 2013. – V. 1. – № 6. – P. 1–13.
6. Limper U., Tank J., Ahnert T., et al. The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? // *Eur Heart J.* – 2021. – V.42 – №1. – P.97-100.
7. Морева Т.И. Исследование периферической гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии в условиях 7-суточной иммерсии // *Авиакосм. и экол. мед.* – 2008. – Т. 42. – № 5. – С. 35–40.
8. Frey M.A., Mader T.H., Bagian J.P. et al. Cerebral blood velocity and other cardiovascular responses to 2 days of head-down tilt // *J. Appl. Physiol.* – 1993. – V. 1. – №74. – P. 319–325.
9. Шибeko А.М., Карамзин С.С., Бутилин А.А., и др. Обзор современных представлений о влиянии скорости течения на процесс плазменного свертывания крови // *Биологические мембраны.* – 2009. – Т.26. – №6. – С.443-450.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кочергин Алексей Юрьевич**, младший научный сотрудник. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-6820, [a.kochergin\\_medbio@hotmail.com](mailto:a.kochergin_medbio@hotmail.com)

**Маркин Андрей Аркадьевич**, АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-0463, +7(909)917-6611, [andre\\_markine@mail.ru](mailto:andre_markine@mail.ru)

**Журавлева Ольга Александровна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-6820, [juravlyovabc@mail.ru](mailto:juravlyovabc@mail.ru)

**Кузичкин Дмитрий Сергеевич**, к.б.н., ведущий научный сотрудник. 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76-А, ГНЦ РФ ИМБП РАН, +7(499)195-6820, [dmitry161985@mail.ru](mailto:dmitry161985@mail.ru)