

Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при дозированной травме печени в эксперименте

Вячеслав Михайлович Вдовин^{1,2*}, Андрей Павлович Момот^{2,3},
Дмитрий Андреевич Орехов⁴, Игорь Геннадьевич Толстокоров⁵,
Валентин Олегович Шевченко⁵, Вероника Олеговна Красюкова¹,
Игорь Ильич Шахматов^{1,2}, Наталья Александровна Лычева^{1,2},
Галина Геннадьевна Белозерская⁶

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия;

²Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины,
г. Новосибирск, Россия;

³Национальный медицинский исследовательский центр гематологии,
алтайский филиал, г. Барнаул, Россия;

⁴Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул, Россия;

⁵ООО КДЦ «Добрый доктор», г. Барнаул, Россия;

⁶Национальный медицинский исследовательский центр гематологии,
г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Оценка кровоостанавливающего действия фибрина-мономера в различные промежутки времени после его внутривенного введения на фоне экспериментальной травмы.

Методы. В экспериментах, в плацебо-контролируемом исследовании на 97 кроликах-самцах породы шиншилла изучены гемостатические и гемостазиологические эффекты системного применения фибрина-мономера в разные интервалы времени после его введения (через 5 мин, 1 и 3 ч) на модели дозированной травмы печени.

Результаты. Показан выраженный гемостатический эффект фибрина-мономера, применённого в дозе 0,25 мг/кг, демонстрируемый уменьшением объёма кровопотери в 6,3 раза (в процентах объёма циркулирующей крови) в сравнении с данными при использовании плацебо на фоне внутривенного превентивного введения препарата фибрина-мономера за 1 ч до нанесения дозированной травмы печени. Введение фибрина-мономера в отмеченной дозе не сопровождалось значимыми изменениями показателей коагулограммы, предусматривающей определение количества тромбоцитов, активированного парциального/частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, эхитоксового времени, концентрации фибриногена, уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, содержания D-димера и активности антитромбина III. Предполагается, что действие фибрина-мономера способно реализовываться через некоторые эффекторы, природа которых пока не изучена. Полученные результаты позволяют выбрать оптимальный интервал между внутривенным введением фибрина-мономера и дозированной травмой печени для дальнейшего изучения механизмов его системного гемостатического действия.

Вывод. Фибрин-мономер в малых дозах (0,25 мг/кг) способен приводить к выраженному гемостатическому эффекту при его системном введении за 1 ч до нанесения травмы, без значимых изменений показателей коагулограммы.

Ключевые слова: система гемостаза, фибрин-мономер, травма печени, модель кровопотери, системный гемостатический эффект, кролики.

Для цитирования: Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А. и др. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при дозированной травме печени в эксперименте. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (2): 257–263. DOI: 10.17816/KMJ2019-257.

Time-dependent systemic hemostatic effects of fibrin monomer in controlled liver injury in the experiment

V.M. Vdovin^{1,3}, A.P. Momot^{2,3}, D.A. Orekhov⁴, I.G. Tolstokorov⁵, V.O. Shevchenko⁵, V.O. Krasnyukova¹, I.I. Shakhmatov^{1,3}, N.A. Lycheva^{1,3}, G.G. Belozerskaya⁶

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²National Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia;

³National Research Center for Hematology, Altai Branch, Barnaul, Russia;

⁴Altai Regional Cardiology Health Center, Barnaul, Russia;

⁵Consulting Diagnostic Center «Dobryy Doktor» Ltd., Barnaul, Russia;

⁶National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the hemostatic effect of fibrin monomer after its intravenous administration at different time periods in experimental trauma.

Methods. In the experiments, in a placebo-controlled study, hemostatic and hemostasiological effects of systemic use of fibrin monomer were studied at different time periods after its administration (in 5 min, 1 h and 3 h) in 97 male rabbits of the Chinchilla breed in the controlled liver injury model.

Results. A pronounced hemostatic effect was demonstrated for fibrin monomer used at a dose of 0.25 mg/kg demonstrated by a 6.3-fold decrease of blood loss volume (% of circulating blood volume) compared to placebo on the background of the intravenous preventive fibrin monomer administration 1 hour prior to controlled liver injury. Fibrin monomer administration at a stated dose was not accompanied by significant changes in haemocoagulative parameters including measurement of platelet count, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, echitox time, fibrinogen concentration, level of soluble fibrin monomer complexes, D-dimer content, and antithrombin III activity. The effect of fibrin monomer is probably realized through some effectors, the nature of which has not yet been studied. The obtained results allow choosing the optimal interval between intravenous administrations of fibrin monomer and controlled liver injury for further study of the mechanisms of its hemostatic action.

Conclusion. Fibrin monomer in small doses (0.25 mg/kg) is able to exert a pronounced hemostatic effect with its systemic administration 1 hour prior to the injury without significant changes in haemocoagulative parameters.

Keywords: hemostatic system, fibrin monomer, liver injury, blood loss model, systemic hemostatic effect, rabbits.

For citation: Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A. et al. Time-dependent systemic hemostatic effects of fibrin monomer in controlled liver injury in the experiment. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (2): 257–263. DOI: 10.17816/KMJ2019-257.

Геморрагические осложнения обширных травм при неотложных состояниях часто представляют собой серьёзную угрозу для здоровья и жизни людей, что объясняет высокий интерес учёных и врачей разных специальностей к этой проблеме [1]. В последние годы подходы к лечению пациентов с обширными кровотечениями меняются в соответствии с появлением новых знаний о патогенезе травматической коагулопатии [2].

В современной практике особое место принадлежит ряду препаратов (таких, как эптакон альфа активированный, концентраты факторов протромбинового комплекса, транексамовая кислота), обладающих доказанным и объяснимым системным гемостатическим действием [3]. При этом установлено, что польза от их применения связана с усилением коагуляционных свойств крови, повышением тромботического потенциала, что, однако, помимо терапевтического эффекта, не исключает риска развития артериальных и/или венозных тромбозов [1, 4].

Следует отметить, что клиническая эффективность современных системных гемостатиков и антидотов остаётся не всегда высокой, особенно при посттравматических кровотечениях, возникших на фоне приёма антикоагулянтов [3, 5, 6]. Данное обстоятельство представляет побудительным мотивом к поиску эффективных кровоостанавливающих препаратов, обладающих системным действием.

Одним из них может стать фибрин-мономер (ФМ; синоним дезААВВ-фибриноген), интерес к которому проявлен более 45 лет назад в исследованиях профессора Б.А. Кудряшова, в которых изучали эффекты системного введения высоких доз (25 мг/кг и выше) ФМ [7]. Как известно, основная функция ФМ как продукта протеолитического расщепления фибриногена тромбином (фактором свёртывания IIa) связана с полимеризацией и формированием основы тромба [8, 9].

Проведённые ранее в нашей лаборатории исследования [10] показали, что и сравнительно

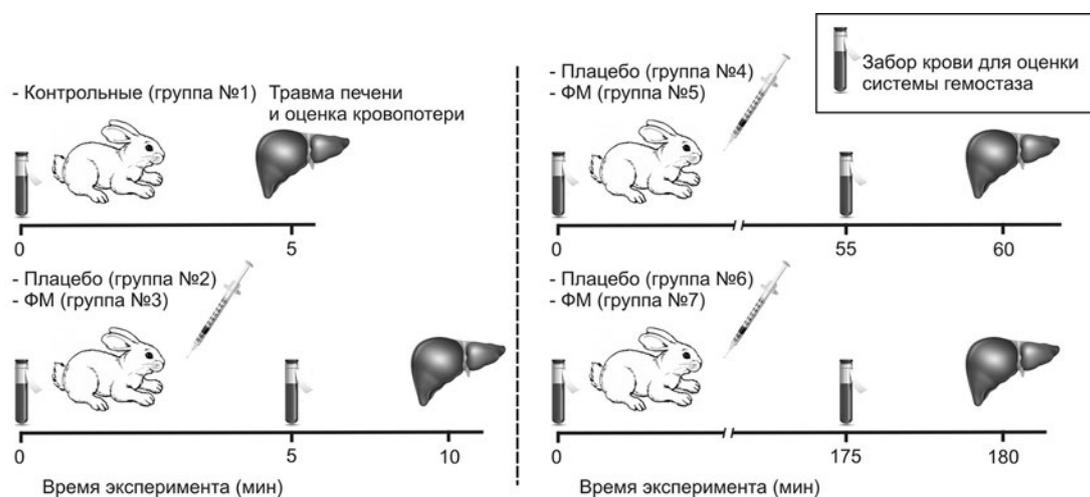


Рис. 1. Дизайн экспериментов с дозированной травмой печени; ФМ — фибрин-мономер.

меньшие, физиологические дозы ФМ обладают выраженным гемостатическим действием при его внутривенном введении. Вместе с тем, зависимость гемостатического эффекта от времени, прошедшего после введения ФМ, пока не установлена, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Целью работы была оценка кровоостанавливающего действия ФМ в различные промежутки времени после его внутривенного введения на фоне экспериментальной травмы.

Исследования выполнены на 97 кроликах-самцах породы шиншилла с массой тела 3,0–4,0 кг, разделённых на семь экспериментальных групп (рис. 1):

- первая группа — контрольная;
- животным второй, четвёртой и шестой групп в краевую вену уха при помощи иглы-катетера («Cathu», фирма HMD) вводили плацебо (4,0 М раствор мочевины, соответствующий её концентрации в растворе ФМ) объёмом 0,5 мл;
- животным третьей, пятой и седьмой групп аналогичным образом внутривенно вводили ФМ в дозе 0,25 мг/кг, разработанный и произведённый фирмой «Технология-Стандарт» (Россия) в соответствии с ранее зарегистрированной технологией [11].

После предварительной наркотизации животным всех групп выполняли лапаротомию с последующей дозированной травмой печени в соответствии с существующими рекомендациями [12]. После лапаротомии в рану выводили левую долю печени, на её диафрагмальной поверхности наносили травму, стандартную по площади и глубине, при помощи специального приспособления-ограничителя. Образовавшаяся кровоточащая рана с ровными

краями и равномерной кривизной имела диаметр около 15 мм и глубину приблизительно 5 мм. При помощи стерильных марлевых салфеток оценивали объём кровопотери (% объёма циркулирующей крови с учётом массы тела животных) и темп кровопотери в единицу времени (мг/с).

Эксперименты выполняли следующим образом: животным первой группы (контрольные, $n=14$) травматизацию осуществляли сразу после введения в наркоз; во второй (плацебо, $n=15$) и третьей (ФМ, $n=17$) группах травму наносили через 5 мин после внутривенного введения плацебо или ФМ; в четвёртой (плацебо, $n=11$) и пятой (ФМ, $n=15$) группах травму наносили через 1 ч после внутривенного введения плацебо или ФМ; в шестой (плацебо, $n=12$) и седьмой (ФМ, $n=13$) группах травму наносили через 3 ч после введения плацебо или ФМ. Эксперимент заканчивали во время прекращения кровотечения из раны либо после остановки сердечно-лёгочной деятельности у животного (летальный исход). Выживших животных выводили из опыта путём передозировки средства для наркоза.

Для исследования системы гемостаза получали кровь из краевой вены уха (самотёком), не используя первые капли. Кровь у животных первой группы забирали за 5 мин до травмы печени; во второй-седьмой группах забор осуществляли дважды: непосредственно перед внутривенным введением плацебо или ФМ, а также через 5 мин (вторая и третья группы), 1 ч (четвёртая и пятая группы) или 3 ч (шестая и седьмая группы) после инъекции плацебо или ФМ — перед нанесением дозированной травмы печени (см. рис. 1).

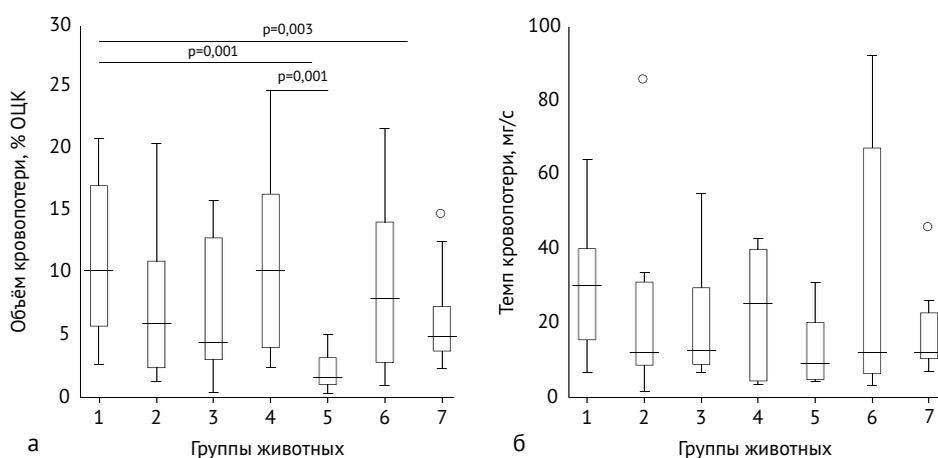


Рис. 2. Сравнительный анализ параметров кровопотери (объёма и темпа) у экспериментальных животных при изучении гемостатического действия фибрина-мономера; ОЦК — объём циркулирующей крови; значения представлены в виде медианы — горизонтальной линии внутри прямоугольника, включающего 50% полученных значений и значений, соответствующих перцентиллям 2,5 и 97,5 (нижний и верхний вертикальные бары); а — объём кровопотери (% объёма циркулирующей крови); б — темп кровопотери (мг/с)

Полученную таким образом кровь помещали в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, для подсчёта количества тромбоцитов и пробирки с 0,11 М (3,8%) раствором цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1) для исследования системы гемостаза в соответствии с отечественными рекомендациями [13].

Оценка параметров гемокоагуляции включала подсчёт количества тромбоцитов в крови (с помощью гематологического анализатора Drew 3 фирмы Drew Scientific Inc., Англия), определение активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени и эхитоксового времени свёртывания крови, а также концентрации фибриногена на коагулометре Thrombostat 2 (Behnk Electronik, Германия). Кроме того, определяли уровень растворимых ФМ-комплексов, активность антитромбина III (на спектрофотометре Photometer 5010 v5+ фирмы Robert Riele GmbH Co & KG, Германия) и концентрацию D-димера в плазме крови (на анализаторе-рефлектометре Nycocard Rader II фирмы Axis-Shield PoC AS, Норвегия).

Результаты оценки активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени и эхитоксового времени представляли в виде отношения времени свёртывания в опытной плазме крови (с) ко времени свёртывания в контрольной плазме (с).

Для получения коагулограммы применяли наборы реагентов фирмы «Технология-Стан-

дарт» (Россия). При определении уровня D-димера использовали тест-систему Nycocard® D-Dimer (Axis-Shield PoC AS, Норвегия).

Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В зависимости от распределения признаков в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни; сравнение зависимых переменных проводили при помощи W-критерия Уилкоксона или парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне статистической значимости различий $p \leq 0,05$. Обработку экспериментальных данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7.

Эксперименты на животных выполнены в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, 86/609/ЕЕС, а также Хельсинской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №12 от 12.11.2015).

В ходе экспериментов определено, что введение плацебо животным (вторая, четвёртая и шестая группы) до нанесения травмы в разные интервалы времени не оказывает влияния как на объём, так и на темп кровопотери (рис. 2).

В то же время применение ФМ за 1 ч до травмы (пятая группа) снижало объём пост-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза у экспериментальных животных

Группы	Тромбоциты ×10 ⁹ /л	АПТВ, отношение	ПВ, отношение	ТВ, отношение	ЭВ, отношение	Фг г/л	РФМК мг/100 мл	Д-димер нг/мл	АТ III %
Первая, контрольные, 1	516,0 [304,0÷597,5]	1,0 [0,9÷1,0]	1,0 [0,9÷1,0]	0,9 [0,8÷1,1]	1,0 [0,9÷1,1]	2,93 [2,60÷3,40]	4,3 [3,0÷7,4]	100,0 [100,0÷125,0]	100,0 [94,7÷101,6]
Вторая, плацебо до 2а	490,0 [407,0÷522,0]	1,0 [0,9÷1,1]	1,0 [1,0÷1,1]	0,9 [0,9÷1,0]	1,0 [0,9÷1,1]	2,70 [2,35÷3,48]	5,0 [3,3÷7,8]	125,0 [100,0÷200,0]	100,0 [98,5÷122,3]
Вторая, плацебо после 2б	486,0 [429,0÷540,0] p _{1-2б} =0,897 p _{2а-2б} =0,279	0,9 [0,8÷1,1] p _{1-2б} =0,585 p _{2а-2б} =0,232	1,0 [1,0÷1,1] p _{1-2б} =0,883 p _{2а-2б} =0,123	0,9 [0,9÷1,0] p _{1-2б} =0,541 p _{2а-2б} =0,460	1,0 [1,0÷1,1] p _{1-2б} =0,718 p _{2а-2б} =0,363	2,65 [2,23÷3,23] p _{1-2б} =0,294 p _{2а-2б} =0,530	3,5 [3,3÷4,5] p _{1-2б} =0,431 p _{2а-2б} =0,844	100,0 [100,0÷200] p _{1-2б} =0,728 p _{2а-2б} =0,483	104,5 [78,5÷114,8] p _{1-2б} =0,488 p _{2а-2б} =0,233
Третья, ФМ до 3а	583,0 [485,0÷615,0]	1,1 [0,8÷1,2]	1,1 [1,0÷1,1]	1,0 [0,8÷1,1]	1,0 [1,0÷1,1]	3,20 [2,80÷3,50]	3,5 [3,0÷5,6]	100,0 [100,0÷100,0]	102,0 [98,5÷113,5]
Третья, ФМ после 3б	600,0 [550,5÷657,0] p _{3а-3б} =0,478	1,0 [0,9÷1,1] p _{3а-3б} =0,504	1,1 [1,0÷1,1] p _{3а-3б} =0,457	1,0 [0,8÷1,2] p _{3а-3б} =0,349	1,0 [1,0÷1,1] p _{3а-3б} =0,380	2,95 [2,56÷3,53] p _{3а-3б} =0,487	3,5 [3,0÷4,5] p _{3а-3б} =0,139	100,0 [100,0÷200,0] p _{3а-3б} =0,594	102,0 [79,0÷110,0] p _{3а-3б} =0,069
Четвёртая, плацебо до 4а	617,0 [456,0÷760,5]	1,1 [1,0÷1,2]	0,9 [0,9÷1,2]	1,0 [0,9÷1,0]	1,0 [1,0÷1,1]	3,30 [2,80÷4,40]	3,0 [3,0÷6,0]	100,0 [100,0÷100,0]	100,0 [94,0÷103,8]
Четвёртая, плацебо после 4б	524,0 [480,5÷686,5] p _{1-4б} =0,066 p _{4а-4б} =0,080	1,1 [0,9÷1,2] p _{1-4б} =0,427 p _{4а-4б} =0,240	0,9 [0,9÷1,1] p _{1-4б} =0,773 p _{4а-4б} =0,476	0,9 [0,9÷1,0] p _{1-4б} =0,289 p _{4а-4б} =0,215	1,0 [0,9÷1,1] p _{1-4б} =0,402 p _{4а-4б} =0,511	3,70 [2,80÷4,50] p _{1-4б} =0,377 p _{4а-4б} =0,811	3,0 [3,0÷3,5] p _{1-4б} =0,324 p _{4а-4б} =0,867	100,0 [100,0÷175,0] p _{1-4б} =0,790 p _{4а-4б} =0,201	104,0 [96,3÷104,8] p _{1-4б} =0,536 p _{4а-4б} =0,502
Пятая, ФМ до 5а	526,0 [464,3÷602,8]	1,0 [0,9÷1,2]	1,2 [0,8÷1,7]	0,9 [0,9÷1,0]	1,1 [1,0÷1,2]	3,75 [2,80÷4,45]	3,0 [3,0÷8,5]	100,0 [100,0÷175,0]	101,0 [95,7÷104,0]
Пятая, ФМ после 5б	524,0 [452,0÷600,5] p _{5а-5б} =0,578	1,0 [0,9÷1,1] p _{5а-5б} =0,590	0,9 [0,8÷1,4] p _{5а-5б} =0,139	0,9 [0,8÷0,9] p _{5а-5б} =0,006	1,1 [1,0÷1,2] p _{5а-5б} =0,173	3,40 [2,80÷4,80] p _{5а-5б} =0,701	8,0 [3,0÷10,0] p _{5а-5б} =0,151	100,0 [100,0÷200,0] p _{5а-5б} =0,176	101,0 [97,8÷103,0] p _{5а-5б} =0,917
Шестая, плацебо до 6а	477,0 [383,0÷584,8]	0,9 [0,8÷1,2]	1,1 [1,0÷1,4]	1,1 [0,9÷1,1]	1,1 [0,9÷1,2]	2,58 [2,40÷3,80]	3,0 [3,0÷4,4]	200,0 [100,0÷300,0]	101,0 [100,0÷104,0]
Шестая, плацебо после 6б	501,0 [456,8÷573,5] p _{1-6б} =0,687 p _{6а-6б} =0,725	1,0 [0,8÷1,2] p _{1-6б} =0,949 p _{6а-6б} =0,929	1,1 [0,9÷1,3] p _{1-6б} =0,232 p _{6а-6б} =0,520	0,9 [0,9÷1,0] p _{1-6б} =0,644 p _{6а-6б} =0,158	1,0 [1,0÷1,1] p _{1-6б} =0,792 p _{6а-6б} =0,347	2,60 [2,38÷3,24] p _{1-6б} =0,185 p _{6а-6б} =0,374	3,3 [3,0÷5,3] p _{1-6б} =0,537 p _{6а-6б} =0,866	100,0 [100,0÷200,0] p _{1-6б} =0,714 p _{6а-6б} =0,345	102,0 [98,0÷105,0] p _{1-6б} =0,533 p _{6а-6б} =0,798
Седьмая, ФМ до 7а	497,0 [391,0÷564,8]	0,9 [0,8÷1,1]	0,9 [0,8÷1,1]	1,0 [0,9÷1,1]	1,0 [1,0÷1,0]	3,10 [2,60÷3,60]	3,0 [3,0÷4,5]	100,0 [100,0÷225,0]	101,5 [99,5÷104,3]
Седьмая, ФМ после 7б	442,0 [396,0÷500,0] p _{7а-7б} =0,430	0,9 [0,8÷1,2] p _{7а-7б} =0,701	1,0 [0,9÷1,1] p _{7а-7б} =0,650	0,9 [0,9÷1,0] p _{7а-7б} =0,017	1,0 [0,9÷1,0] p _{7а-7б} =0,279	3,15 [2,50÷3,90] p _{7а-7б} =0,433	4,0 [3,0÷6,0] p _{7а-7б} =0,161	200,0 [175,0÷225,0] p _{7а-7б} =0,500	100,5 [95,3÷103,0] p _{7а-7б} =0,445

Примечание: результаты представлены в виде Me [25÷75], где Me — медиана в выборочной совокупности; [25÷75] — 25-й и 75-й перцентили; p — уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; n — количество особей в группе; «до» — показатели до внутривенного введения плацебо или фибрина-мономера (ФМ), «после» — показатели через 5 мин, 1 или 3 ч после введения плацебо или ФМ (соответственно группы 2 и 3; 4 и 5; 6 и 7); АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; ЭВ — эхитоксовое время; Фг — фибриноген; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТ III — антитромбин III.

травматической кровопотери в 6,3 раза в сравнении с животными, получившими плацебо (четвёртая группа), — по медиане соответственно 1,6 [1,0÷3,0] против 10,1 [4,1÷13,5] доли объёма циркулирующей крови (p < 0,001). Тенденция к уменьшению темпа кровопотери в пятой группе животных прослеживалась, однако не была статистически значимой.

Можно видеть также, что введение ФМ за 5 мин (третья группа), а также за 3 ч до травмы (седьмая группа) не проявило его сколько-нибудь видимой гемостатической активности.

В ходе эксперимента в ряде случаев фиксировали летальный исход — остановку сердечно-лёгочной деятельности, на фоне продолжающейся кровопотери. Такие исходы отсутствовали

в группах с применением как плацебо (четвёртая группа), так и ФМ (пятая группа) за 1 ч до нанесения травмы печени. В остальных экспериментальных группах зарегистрирована гибель от 12 до 35% животных.

Несмотря на значительное снижение кровопотери у животных в пятой группе, статистически значимого влияния экзогенного ФМ на исследованные показатели системы гемостаза не найдено во всех обозначенных временных точках (табл. 1). Полученные результаты, свидетельствующие об отсутствии изменений показателей свёртывания крови при введении ФМ, соотносились с таковыми, показанными в более ранних исследованиях Б.А. Кудряшова и соавт. [7], применявших ФМ в гораздо больших дозах (25–75 мг/кг).

Ранее было отмечено, что вводимый в сосудистое русло ФМ способен циркулировать в нём длительное время (до нескольких суток), перемещаясь между кровеносной системой и периваскулярным пространством, попадая в лимфатические сосуды и снова возвращаясь в кровоток. В частности, И.В. Соболевой и соавт. [14] установлено присутствие ФМ в лимфе уже через 15 мин после его внутривенного введения, а через 2 ч концентрация данного белка превышает половину его концентрации в крови.

Переход ФМ в сгусток фибрина лимитируется рядом факторов, прежде всего фибриногеном, продуктами фибринолиза и фибриногенолиза, а также фибронектином, концентрация которых в плазме крови существенно выше по сравнению с взятой в работе дозой ФМ [8, 15]. Следовательно, можно допустить, что отсутствие системного гемостатического действия ФМ через 5 мин после его введения связано с недостаточным распределением в общей циркуляции в крови, а через 3 ч обусловлено перемещением данного производного фибриногена в периваскулярное пространство. Кроме того, действие ФМ может реализовываться через эф-фекторы, природа которых пока неизвестна.

ВЫВОДЫ

1. Фибрин-мономер в малых дозах (0,25 мг/кг) способен оказывать выраженный гемостатический эффект при его системном введении в период, предшествующий травме.

2. Кровоостанавливающая способность фибрина-мономера в применённой дозе максимально проявляется при его внутривенном введении за 1 ч до нанесения травмы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Источники финансирования: грант РФФИ на реализацию научного проекта №18-415-220001; поддержка ООО «Технология-Стандарт» (г. Барнаул); ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).

ЛИТЕРАТУРА

- Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care.* 2016; 12 (20): 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
- Cap A., Hunt B.J. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia.* 2015; 70 (1): 96–101. DOI: 10.1111/anae.12914.
- Levi M. Management of bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit. Care.* 2016; 20: 249. DOI: 10.1186/s13054-016-1413-3.
- Damage Control Resuscitation at Level IIb/III Treatment Facilities. *Joint theater trauma system clinical practice guideline.* Feb. 2013. <http://9thcall.ru/wp-content/uploads/2019/02/Management-of-crush-syndrome-under-prolonged-field-care.pdf> (access date: 05.12.2018).
- Hayes B.D., Winters M.E., Rosenbaum S.B. et al. What is the role of reversal agents in the management of emergency department patients with dabigatran-associated hemorrhage? *J. Emerg. Med.* 2018; 54 (4): 571–575. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.061.
- Lambourne M.D., Eltringham-Smith L.J., Gataiance S. et al. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (9): 1830–1840. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04863.x.
- Кудряшов Б.А., Молчанова Л.В., Калишевская Т.М. и др. О функциональном состоянии противосвёртывающей системы при внутривенном введении фибрин-мономера. *Вопр. мед. хим.* 1969; 15 (5): 483–486. [Kudryashov B.A., Molchanova L.V., Kalishevskaya T.M. et al. About the functional state of the anticoagulation system during intravenous administration of fibrin monomer. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1969; 15 (5): 483–486. (In Russ.)]
- Зубаиров Д.М. *Молекулярные основы свёртывания крови и тромбообразования.* Казань: ФЭН. 2000; 368 с. [Zubairov D.M. *Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya.* (Molecular basis of blood clotting and thrombus formation.) Kazan: Fen. 2000; 368 p. (In Russ.)]
- Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin formation, structure, and properties. In: *Fibrous proteins: structures and mechanisms.* D.A.D. Parry, J.M. Squire eds. *Subcellular Biochemistry.* 2017; 82: 405–456. DOI: 10.1007/978-3-319-49674-0_13.
- Момот А.П., Вдовин В.М., Толстоколов И.Г. и др. *Способ профилактики интраоперационных кровотечений, вызванных введением гепарина до операции.* Патент на изобретение РФ №2544805. Бюлл. от 20.03.2015. [Momot A.P., Vdovin V.M., Tolstokorov I.G. et al. *Method for preventing intraoperative bleeding caused by pre-operative introduction of heparin.* Patent for invention RF №2544805. Bulletin issued on 20.03.2015. (In Russ.)]
- Момот А.П., Шахматов И.И., Ломаев И.С., Терехов С.С. *Способ промышленного получения фибрин-мономера из плазмы крови.* Патент на изобретение РФ

№2522237. Бюлл. от 15.05.2014. [Momot A.P., Shakhmatov I.I., Lomaev I.S., Terekhov S.S. *A method for commercial production of fibrin monomer from blood plasma*. Patent for invention RF №2522237. Bulletin issued on 15.05.2014. (In Russ.)]

12. Хабриев Р.Ю. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина. 2005; 828 с. [Khabriev R.Yu. *Rukovodstvo po ehksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. (Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances.) 2-nd ed., Moscow: Meditsina. 2005; 828 p. (In Russ.)]

13. Баркаган З.С., Момот А.П. *Диагностика и контролируемая терапия системы гемостаза*. М.: Ньюдиамед. 2008; 283 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenij gemostaza*.

(Diagnostics and controlled therapy of the hemostatic system.) Moscow: N'yudiamed. 2008; 283 p. (In Russ.)]

14. Соболева И.В., Субханукулова Ф.Б., Миннебаев М.М., Зубаиров Д.М. Циркуляция растворимого фибрин-мономера в организме. *Вопр. мед. хим.* 1978; 24 (3): 358–361. [Soboleva I.V., Subkhanukulova F.B., Minnebaev M.M., Zubairov D.M. Circulation of soluble fibrin monomer in the body. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1978; 24 (3): 358–361. (In Russ.)]

15. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Калинин Е.П. и др. О регуляции неферментативного этапа свёртывания крови (аутополимеризация и агрегация фибрина). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012; (1): 27–46. [Byshevskiy A.Sh., Galyan S.L., Kalinin E.P. et al. About regulation of non-enzymatic stage of blood coagulation (autopolymerization and aggregation of fibrin). *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2012; (1): 27–46. (In Russ.)]