

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЭКЗОГЕННОГО ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ЕГО СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ ПОСЛЕ ТРАВМЫ ПРИ ПОДАВЛЕНИИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Вдовин В.М.¹,
Сузопов Е.В.¹,
Шахматов И.И.¹,
Бобров И.П.¹,
Орехов Д.А.²,
Долгатов А.Ю.¹,
Момот А.П.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, Россия)

² КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» (656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46, Россия)

³ Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Вдовин Вячеслав Михайлович,
e-mail: erytrab@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В опубликованных нами ранее исследованиях была продемонстрирована высокая гемостатическая активность низкой дозы экзогенного фибрин-мономера (ФМ) при его системном введении на модели дозированной травмы печени при предварительном угнетении агрегационной функции тромбоцитов. Однако анализ участия тромбоцитов в механизмах локального фибринообразования не анализировался.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ клеточного состава венозной и раневой крови, а также крови в прираневаемых сосудах для оценки вклада тромбоцитов в обеспечение гемостатического эффекта экзогенно введённого ФМ при дозированной травме печени в условиях фармакологически обусловленной тромбоцитопатии.

Методы. На модели дозированной травмы печени у кроликов после угнетения агрегационной функции тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом оценивали влияние введения ФМ в сравнении с применением транексамовой кислоты (ТК). Изучали количество тромбоцитов в мазках венозной и раневой крови, а также в содержимом прираневаемых сосудов.

Результаты. Установлено, что при системном введении экзогенного ФМ количество тромбоцитов в мазках, полученных из раневой крови, снижается на 17,2 % в сравнении со свободно циркулирующей венозной кровью. Тромбоциты в раневой крови образуют агрегаты и находятся в активированном состоянии. В прираневаемых сосудах количество этих клеток было максимальным (150 в поле зрения) по сравнению с числом этих клеток в группах плацебо и с применением ТК (55 и 84 в поле зрения соответственно). Также в раневой крови встречались эритроциты с изменёнными формами – эхиноциты, шизоциты, стоматоциты и овалоциты.

Заключение. Системное введение экзогенного ФМ влияет на перераспределение тромбоцитов между системным кровотоком, прираневаемыми сосудами и раневой кровью, определяя его гемостатический эффект и локальное прираневаемое фибринообразование при дозированной травме печени. Предполагается наличие рецепторно-опосредованного привлечения тромбоцитов за счёт ФМ в прираневаемых сосудах с участием повреждённых эритроцитов.

Ключевые слова: фибрин-мономер, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, транексамовая кислота, тромбоциты, остановка кровотечения

Для цитирования: Вдовин В.М., Сузопов Е.В., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Долгатов А.Ю., Момот А.П. Морфологические предпосылки локального гемостатического эффекта экзогенного фибрин-мономера при его системном введении после травмы при подавлении агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 155-164. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.17

Статья поступила: 16.01.2023

Статья принята: 13.07.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

MORPHOLOGICAL DETERMINANTS FOR THE LOCAL HEMOSTATIC EFFECT OF EXOGENOUS FIBRIN MONOMER IN ITS SYSTEMIC ADMINISTRATION AFTER INJURY WITH INHIBITION OF PLATELET AGGREGATION IN THE EXPERIMENT

Vdovin V.M.¹,
Suzopov E.V.¹,
Shakhmatov I.I.¹,
Bobrov I.P.¹,
Orekhov D.A.²,
Dolgatov A.Yu.¹,
Momot A.P.^{1,3}

¹ Altai State Medical University
(Lenina Ave. 40, Barnaul 656038,
Russian Federation)

² Altai Regional Cardiology Health Center
(Malakhova str. 46, Barnaul 656055,
Russian Federation)

³ Altai Branch, National Medical Research
Center for Hematology
(Lyapidevskogo str. 1/2, Barnaul 656045,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viacheslav M. Vdovin,
e-mail: erytrab@gmail.com

ABSTRACT

Background. In our previously published studies, we demonstrated a high hemostatic activity of a low dose of exogenous fibrin monomer during its systemic administration in a model of dosed liver injury with preliminary inhibition of platelet aggregation. However, the analysis of platelet involvement in the mechanisms of local fibrin formation has not been analyzed.

The aim of the study. To conduct a comparative analysis of the cellular composition of venous and wound blood, as well as blood in the wound vessels to assess the contribution of platelets to the hemostatic effect of exogenously administered fibrin monomers in dosed liver injury under conditions of pharmacologically determined thrombocytopeny.

Methods. In a model of dosed liver injury in rabbits after inhibition of platelet aggregation by acetylsalicylic acid in combination with clopidogrel, the effect of the administration of fibrin monomer was evaluated in comparison with the use of tranexamic acid. We studied the number of platelets in venous and wound blood smears, as well as in the contents of wound vessels.

Results. It has been established that with the systemic administration of exogenous fibrin monomer, the number of platelets in wound blood smears decreases by 17.2% in comparison with free circulating venous blood. Platelets in wound blood form aggregates and are in an activated state. In the wound vessels, the number of these cells was maximum (150 per lower field) compared with the number of platelets in the placebo and tranexamic acid groups (55 and 84 per lower field, respectively). Also in the wound blood, erythrocytes with altered forms (echinocytes, schistocytes, stomatocytes and ovalocytes) were found.

Conclusion. Systemic administration of exogenous fibrin monomer affects the redistribution of platelets between the systemic circulation, wound vessels and wound blood, determining its hemostatic effect and local wound fibrin formation in dosed liver injury. The presence of receptor-mediated platelets recruitment due to fibrin monomer in the wound vessels with the participation of damaged erythrocytes is assumed.

Key words: fibrin monomer, acetylsalicylic acid, clopidogrel, tranexamic acid, platelets, hemorrhage control

For citation: Vdovin V.M., Suzopov E.V., Shakhmatov I.I., Bobrov I.P., Orekhov D.A., Dolgatov A.Yu., Momot A.P. Morphological determinants for the local hemostatic effect of exogenous fibrin monomer in its systemic administration after injury with inhibition of platelet aggregation in the experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 155-164. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.17

Received: 16.01.2023

Accepted: 13.07.2023

Published: 28.09.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Представления о системе гемостаза как о многокомпонентной каскадной реакции, направленной на образование нитей фибрина, с участием факторов свёртывания, клеток эндотелия и форменных элементов крови претерпевают в последние годы определённые изменения. Прежде всего, это касается вопросов регуляции данного сложного процесса.

В основу современных подходов к изучению регуляции свёртывания крови легли исследования пространственного тромбогенеза в условиях *in vitro* [1], а также «клеточная теория» М. Hoffman и D.M. Mongro [2–4], в рамках развития которой могут быть рассмотрены новые данные, полученные при анализе влияния одного из производного фибриногена – дез-ААВВ-фибриногена (фибрин-мономер (ФМ)) – на систему гемостаза в физиологических условиях, а также при фармакологически обусловленном подавлении реакций свёртывания крови. Ранее выполненные исследования в нашей лаборатории показали наличие уникальных гемостатических и гемостазиологических эффектов при системном введении ФМ без активации реакций свёртывания крови и патологического тромбообразования [5, 6].

С нашей точки зрения, обнаруженные регуляторные эффекты ФМ реализуются вне множества коагуляционных реакций, приводящих к образованию тромбина, но предшествующих фибринообразованию. На это указывают исследования, проведённые в условиях опосредованного ингибирования тромбина нефракционированным гепарином [7, 8], а также при прямом подавлении дабигатраном [9]. В обеих экспериментальных моделях ФМ продемонстрировал эффект минимизации посттравматической кровопотери. При этом он способствовал локальному фибринообразованию без коррекции гипокоагуляции, обусловленной введением антикоагулянтов.

Опираясь на представленные выше результаты, нашей исследовательской группой было выдвинуто предположение о том, что механизмы гемостатического эффекта ФМ реализуются с участием клеток крови, прежде всего, тромбоцитов, несмотря на фармакологическое подавление их функциональной активности. На последнее указывают результаты проведённых исследований с применением двойной антитромбоцитарной терапии и коррекцией посттравматического кровотечения транексамовой кислотой (ТК) или ФМ [10]. В данной работе была продемонстрирована высокая локальная гемостатическая активность ФМ, сравнимая с эффектами ТК, при сопутствующем 16-кратном снижении интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольными значениями. В этой же серии экспериментов проводился морфологический анализ тканей в области нанесения травмы, где была выявлена высокая активность прираневого фибринообразования [11]. В приведённых выше материалах не было уделено достаточного внимания оценке закономерности перераспределения тромбоцитов между венозной и раневой кровью, что представляется необходимым для

возможной расшифровки механизмов гемостатического эффекта ФМ *in vivo*.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клеточного состава венозной и раневой крови, а также крови в приранных сосудах для оценки вклада тромбоцитов в обеспечение гемостатического эффекта экзогенно введённого фибрин-мономера при дозированной травме печени в условиях фармакологически обусловленной тромбоцитопатии.

МЕТОДЫ

Исследование было проведено на 48 здоровых половозрелых кроликах-самцах породы «Шиншилла» массой 3,0–4,5 кг. Эксперименты на животных проводили в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте 86/609/ЕЕС, а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 12 от 12.11.2015).

Для подавления агрегационной функции тромбоцитов всем животным *per os* вводилась смесь растворённых в воде ацетилсалициловой кислоты (Тромбо АСС[®]; Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия) в дозе 2,0 мг/кг и клопидогреля (Плавикс[®]; Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в дозе 8,0 мг/кг. Как известно, ацетилсалициловая кислота вызывает угнетение циклооксигеназы-1 тромбоцитов и последующее уменьшение продукции тромбосана А₂. Клопидогрел же, в свою очередь, представляет собой про-лекарство, посредством метаболизма в печени трансформируется в свою активную форму и выступает антагонистом P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов [12].

Далее все животные были разделены на три группы при помощи метода случайных чисел. По истечении 1 часа после приёма указанных антиагрегантов животным в краевую вену уха внутривенно (в/в) вводили водные растворы следующих препаратов: в группе № 1 ($n = 13$) – раствор плацебо (3,75 М раствор мочевины, соответствующий её концентрации в растворе ФМ) объёмом 0,5 мл; в группе № 2 ($n = 22$) – раствор транексамовой кислоты (Транексам[®]; ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 15 мг/кг; в группе № 3 ($n = 13$) – ФМ в дозе 0,25 мг/кг (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Животным групп № 1 и № 3 через 1 час после введения плацебо и ФМ, а животным группы № 2 – через 30 мин – под общей анестезией препаратом «Телазол» (Зоэтикс, Россия; в/в 10 мг/кг) выполняли стандартную травму печени в соответствии с имеющимися рекомендациями [13]. Как было показано ранее, ФМ максимально проявлял свои эффекты при его введе-

нии за 1 час до нанесения травмы [6]. По данным производителя, при высоком риске развития кровотечения транексамовую кислоту вводят в системный кровоток за 20–30 мин до вмешательства (Инструкция по применению, ЛСР-001709/07).

Для определения морфологии эритроцитов, количества и агрегационной функции тромбоцитов у животных получали кровь после надреза краевой вены уха (самотёком) дважды – до введения препаратов гемостатического действия или плацебо и перед нанесением травмы печени. Для оценки агрегационной функции тромбоцитов кровь помещали в пластиковые пробирки, содержащие 0,11 М (3,8 %) раствор цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1). Получение обогащённой тромбоцитами плазмы крови проводили по общепринятой методике. Оценка агрегации в ней тромбоцитов проводилась на агрегометре Chronolog 490-2D (CHRONOLOG Corporation, США) при использовании в качестве агониста агрегации аденозиндифосфата (АДФ) в исходной концентрации 10 мкМ.

Для подсчёта числа тромбоцитов и оценки морфологии эритроцитов получали мазки крови, забранной из краевой вены уха, а также крови, выделяющейся на раневой поверхности спустя 3–5 мин после нанесения травмы. Мазки окрашивали по Романовскому – Гимзе с последующим иммерсионным масляным микрофотографированием на бинокулярном микроскопе Nikon Eclipse E-200/F с камерой Nikon Digital Sight 1000 (Nikon, Япония) при суммарном оптическом увеличении $\times 1000$. В мазках оценивались количество тромбоцитов по Фолио ($\times 10^9/\text{л}$), их морфологические характеристики (форма, наличие гранул и включений), а также наличие агрегатов этих клеток. Наряду с этим оценивалась морфология эритроцитов (размер и форма).

После спонтанной остановки посттравматического кровотечения в рамках гистологических исследований забиралась ткань печени, включая раневую её часть и фрагмент неповреждённой поверхности, с последующей фиксацией в 10%-м растворе нейтрального формалина по Лилли. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VI PTM6 (Sakura,

Япония). Парафинизацию проводили при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakura, Япония). Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротомма Accu-Cut SRM (Sakura, Япония), препараты окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma с заключением под плёнку в автомате TISSUE-TEK Film (Sakura, Япония). Подсчёт количества тромбоцитов (число в поле зрения) осуществляли в микропрепаратах, включающих крупные сосуды венозного или артериального типов, в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$, под масляной иммерсией с последующим расчётом среднего числа клеток в полях зрения. Микрофотографию проводили при помощи микроскопа Leica DM 750 E200 с цифровой видеокамерой Leica EC3 (Leica Microsystems CMS GmbH, Германия). Анализ изображения проводили с помощью программы «Image Tool 3.0».

Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро – Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни или W-критерий Вилкоксона. Различия уровня летальности животных в группах устанавливали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработку экспериментальных данных проводили с использованием статистической программы MedCalc 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Полученные данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q): Me [$Q_{25} \div Q_{75}$].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение двойной антиагрегантной терапии у животных приводило к ожидаемому снижению интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов венозной крови в группах наблюдений № 1, № 2 и № 3 – в 4,5, 3,0 и 16,6 раза соответственно (табл. 1).

Наряду с этим в группе контроля (группа № 1) число тромбоцитов в системном кровотоке после введения ан-

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ АГРЕГАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГРУППАХ ЖИВОТНЫХ, ME [$Q_{25} \div Q_{75}$]

Показатели	Группа № 1 Антиагреганты и плацебо		Группа № 2 Антиагреганты и ТК		Группа № 3 Антиагреганты и ФМ	
	до введения (1а)	после введения (1б)	до введения (2а)	после введения (2б)	до введения (3а)	после введения (3б)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	20,1 [18,4÷45,9]	4,5 [0,6÷7,0] $p_{1а-1б} = 0,001$; $\Delta_{1а-1б} = -4,5$ раза	24,0 [19,0÷46,5]	8,0 [4,9÷10,1] $p_{2а-2б} < 0,001$; $\Delta_{2а-2б} = -3,0$ раза	19,9 [13,3÷20,1]	1,2 [1,0÷2,0] $p_{3а-3б} = 0,001$; $\Delta_{3а-3б} = -16,6$ раза

Примечание. p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; Δ – разница показателей.

TABLE 1
INDICATORS OF PLATELET AGGREGATION IN THE EXPERIMENTAL ANIMAL GROUPS, ME [$Q_{25} \div Q_{75}$]

тиагрегантов и плацебо умеренно снижалось (на 19,8 %) в сравнении с исходным значением (табл. 2).

Данные клетки находились, как правило, в неактивном состоянии, их агрегаты отсутствовали (рис. 1а). В редких случаях встречались единичные активированные тромбоциты (до 1–3 в поле зрения). Внешний вид эритроцитов в системной циркуляции был без осо-

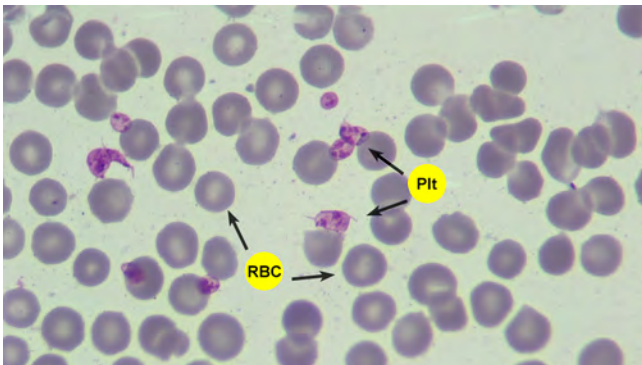
бенностей. В раневой крови число тромбоцитов оказалось на 32,8 % меньше, чем в циркулирующей венозной крови перед травматическим воздействием, и на 46,0 % меньше аналогичного показателя перед введением антиагрегантов. В крови из раны тромбоциты визуализировались в активированном, частично агрегированном состоянии. Гранулы кровяных пластинок были плотно

ТАБЛИЦА 2
ПОКАЗАТЕЛИ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ В СИСТЕМНОМ КРОВотоКЕ, РАНЕВОЙ КРОВИ И В СОСУДАХ РЯДОМ С РАНЕВОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ, МЕ [Q₂₅÷Q₇₅]

TABLE 2
INDICATORS OF PLATELET COUNT IN SYSTEMIC BLOOD, INJURY BLOOD AND IN THE VESSELS NEAR THE WOUND SURFACE, ME [Q₂₅÷Q₇₅]

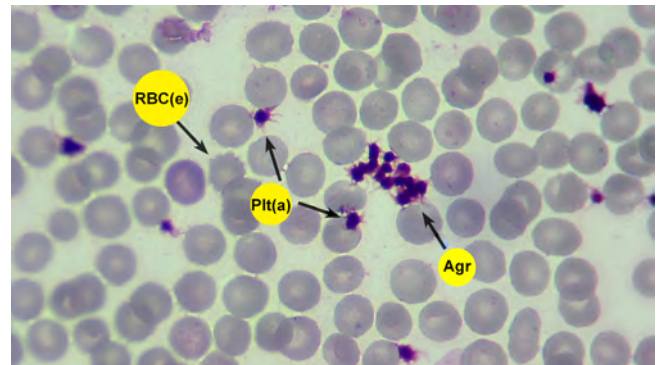
Группы	Число тромбоцитов в венозной крови (в мазке)		Число тромбоцитов в раневой крови (в мазке), число/п. з. (в)	Число тромбоцитов в крупных сосудах вблизи раневой поверхности (морфометрия на срезе), число/п. з. (г)
	до введения препаратов, число/п. з. (а)	после введения препаратов, число/п. з. (б)		
Группа № 1 Антиагреганты и плацебо	605,0 [571,3÷648,5]	485,0 [436,0÷540,0] $p_{1a-1б} = 0,028$; $\Delta = -19,8 \%$	327,0 [273,0÷419,5] $p_{1б-1в} = 0,008$; $\Delta = -32,6 \%$ $p_{1a-1в} = 0,028$; $\Delta = -46,0 \%$	55,0 [50,8÷60,0]
Группа № 2 Антиагреганты и транексамовая кислота	574,5 [531,3÷648,5]	597,0 [451,8÷708,5] $p_{2a-2б} = 0,754$ $p_{1б-2б} = 0,109$	602,0 [403,0÷841,5] $p_{2б-2в} = 0,695$ $p_{2a-2в} = 0,388$	84,0 [82,0÷89,5] $p_{1г-2г} = 0,0003$; $\Delta = +52,7 \%$
Группа № 3 Антиагреганты и фибрин-мономер	514,0 [477,8÷560,5]	530,0 [470,5÷546,0] $p_{3a-3б} = 0,756$ $p_{1б-3б} = 0,403$	439,0 [427,0÷443,0] $p_{3б-3в} = 0,021$; $\Delta = -17,2 \%$ $p_{3a-3в} = 0,028$; $\Delta = -13,8 \%$	150,0 [113,5÷201,0] $p_{1г-3г} = 0,001$; $\Delta = +172,7 \%$ $p_{2г-3г} = 0,029$; $\Delta = +78,5 \%$

Примечание. *p* – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; п. з. – поле зрения; Δ – разница показателей.



а

РИС. 1.
Визуализация крови кролика из группы № 1 (антиагреганты и плацебо): **а** – мазок крови из системного кровотока после введения препаратов (в наличии неизменённые эритроциты и тромбоциты; Plt – неактивированные тромбоциты; RBC – нормальные эритроциты); **б** – мазок из раневой крови (в наличии изменённая морфология клеток: Agr – агрегат тромбоцитов; Plt(a) – активированные тромбоциты; RBC(e) – эритроцит изменённой формы (эхиноцит)). Здесь и далее: окраска мазков по Романовскому – Гимзе; световая микроскопия, ув. × 100.



б

FIG. 1.
Visualization of rabbit blood from group No. 1 (antiplatelets and placebo): **a** – systemic blood smear after drug administration (non-lysed red blood cells and platelets; Plt – non-activated platelets; RBC – normal red blood cells); **b** – injury blood smear (modified cell morphology: Agr – platelet aggregate; Plt(a) – activated platelets; RBC(e) – lysed red blood cell (echinocyte)). Herein after: Romanovsky – Giemsa staining; light microscopy, magnification × 100.

«конденсированными» (плотное прилегание друг к другу), что также свидетельствовало об активации этих клеток. Количество тромбоцитов в агрегатах варьировало в пределах от 6 до 10 клеток (рис. 1б). В ходе оценки морфологии эритроцитов в раневой крови отмечалось наличие эхиноцитов до 5–8 штук (в поле зрения), единичных шизоцитов, стоматоцитов и овалоцитов. При гистологическом анализе печеночной паренхимы было выявлено, что в сосудах рядом с раневой поверхностью количество тромбоцитов составляло порядка 55 клеток в поле зрения.

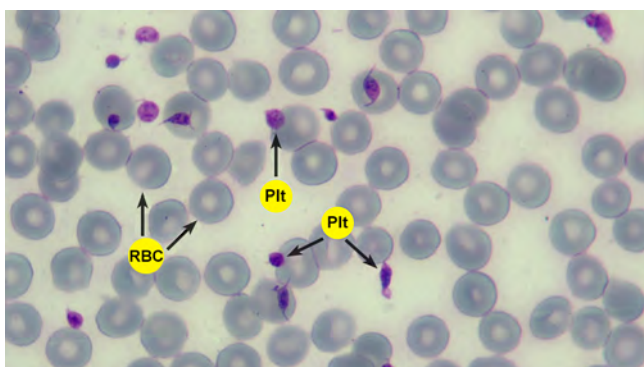
В группе животных, получивших наряду с антиагрегантами ингибитор фибринолиза (группа № 2), в системном кровотоке число тромбоцитов оставалось стабильным как до, так и после применения ТК (табл. 2). Тромбоциты при микроскопии находились преимущественно в неактивном состоянии, без видимой агрегации (рис. 2а). Внешний вид эритроцитов также соответствовал физиологической норме, хотя присутствовали единичные эхиноциты в поле зрения. В раневой крови число тромбоцитов статистически значимо не отличалось от количества кровяных пластинок в циркулирующей венозной крови, взятой перед травмой. При визуализации в раневой крови наблюдались активированные тромбоциты, а их гранулы были плотно «конденсированными». Наряду с этим выявлялись тромбоцитарные агрегаты, включающие в себя от 2 до 20 клеток (рис. 2б). Изменения со стороны морфологии эритроцитов касались образования большого количества эхиноцитов (25–30 клеток в поле зрения). При морфометрии ткани печени было найдено, что в сосудах рядом с раневой поверхностью количество тромбоцитов составляло порядка 84 клеток в поле зрения.

В группе животных, получивших наряду с антиагрегантами экзогенный фибрин-мономер (группа № 3), количество тромбоцитов в системном кровотоке оставалось неизменным вне зависимости от фармакологических воздействий (табл. 2). Они находились преимущественно в неактивном состоянии, агрегаты кровяных пластинок не наблюдались (рис. 3а). Внешний вид эритроцитов в системном кровотоке практически не отличался от физиологической нормы, хотя среди эритроцитов встречались эхиноциты по 10–15 в поле зрения. В системном кровотоке число тромбоцитов было на 17,2 % больше, чем в раневой крови. Там же были найдены активированные и агрегированные тромбоциты с плотно «конденсированными» гранулами. Число тромбоцитов в агрегатах варьировало в пределах от 5 до 9 клеток (рис. 3б). Среди эритроцитов встречались единичные эхиноциты, овалоциты и шизоциты (до 3 в поле зрения). При микроскопии гистологических препаратов внутри прираневых сосудов содержалось около 150 тромбоцитов в поле зрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённого исследования нами была воспроизведена модель коагулопатии, вызванная пероральным приёмом двух антиагрегантов с разным механизмом действия. Подтверждением тому служило снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у животных во всех экспериментальных группах.

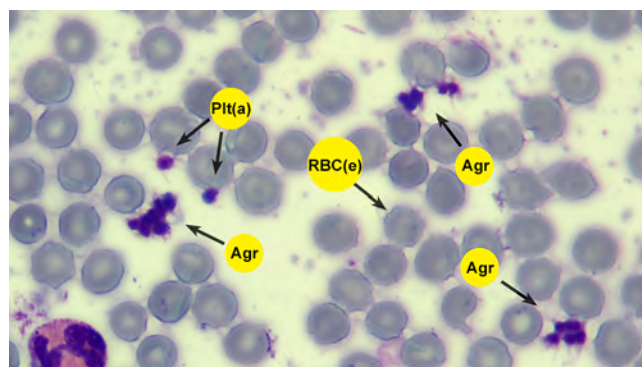
После применения антиагрегантов количество тромбоцитов в системном венозном кровотоке у живот-



а

РИС. 2.

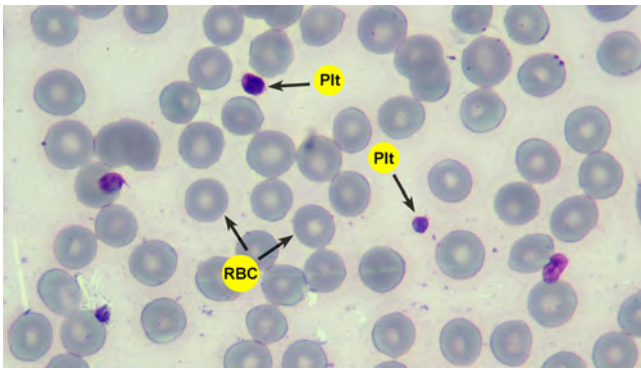
Визуализация крови кролика из группы № 2 (антиагреганты и транексамовая кислота): **а** – мазок крови из системного кровотока после введения препаратов (в наличии неизменённые эритроциты и тромбоциты; Plt – не активированные тромбоциты; RBC – нормальные эритроциты); **б** – мазок из раневой крови (в наличии изменённая морфология клеток: Agr – агрегат тромбоцитов; Plt(a) – активированные тромбоциты; RBC(e) – эритроцит изменённой формы (эхиноцит)).



б

FIG. 2.

Visualization of rabbit blood from group No. 2 (antiplatelets and tranexamic acid): **a** – systemic blood smear after drug administration (non-lysed red blood cells and platelets: Plt – non-activated platelets; RBC – normal red blood cells); **b** – injury blood smear (modified cell morphology: Agr – platelet aggregate; Plt(a) – activated platelets; RBC(e) – lysed red blood cell (echinocyte))



а

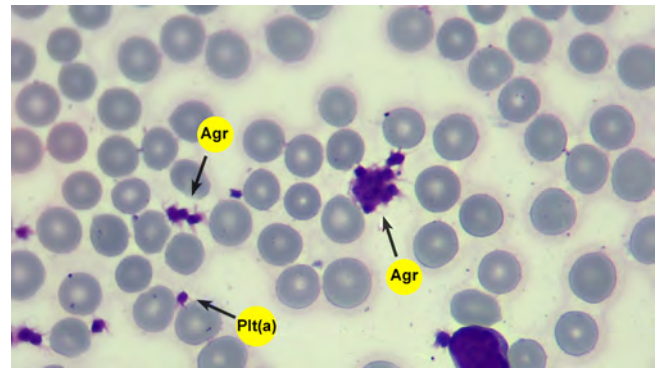
РИС. 3.

Визуализация крови кролика из группы № 3 (антиагреганты и ФМ): **а** – мазок из системного кровотока (после введения препаратов (в наличии неизменённые эритроциты и тромбоциты: Plt – не активированные тромбоциты; RBC – нормальные эритроциты); **б** – мазок из раневой крови (в наличии изменённая морфология клеток: Agr – агрегат тромбоцитов; Plt(a) – активированные тромбоциты).

ных, получивших ТК или ФМ, не изменялось. Напротив, в контрольной группе (без использования системных гемостатиков) число кровяных пластинок в системной циркуляции статистически значимо снижалось от исходного уровня, что соответствует данным, полученным в работе О.Д. Остроумовой и соавт. [14]. Причём тромбоциты системного кровотока во всех группах находились в неактивном состоянии, образования агрегатов в мазках не наблюдалось.

Важным аспектом, необходимым для изучения механизмов локального гемостаза при применении ФМ, на наш взгляд, стало исследование клеточного состава раневой крови и прираневых сосудов. Определено, что в группе с ТК количество тромбоцитов в раневой крови оставалось неизменным, в сравнении с числом этих клеток в системной циркуляции. Напротив, в группах с плацебо и ФМ раневая кровь в сравнении с системным кровотоком содержала меньшее количество кровяных пластинок. Тромбоциты раневой крови во всех наблюдаемых группах находились в активированном состоянии, с плотно «конденсированными» гранулами, и образовывали агрегаты, что естественно для травматического воздействия. Как известно, процесс сближения гранул (конденсация) тромбоцитов приводит к изменению формы тромбоцитов, уплощению их цитоплазмы и сигнализирует о готовности к образованию тромба [15]. Относительно большее количество клеток в агрегатах наблюдалось в группе с ТК.

С нашей точки зрения, число тромбоцитов в прираневых сосудах при гистологическом исследовании микропрепаратов раневой поверхности печени может отражать степень привлечения клеток из общей циркуляции к зоне травмы. Наименьшее количество кровяных пластинок в этих сосудах наблюдалось в группе контроля, тогда как максимальное их значение было зафиксировано в группе с ФМ – в 2,7 раза.



б

FIG. 3.

Visualization of rabbit blood from group No. 3 (antiplatelets and FM): **a** – systemic blood smear after drug administration (non-lysed red blood cells and platelets: Plt – non-activated platelets; RBC – normal red blood cells); **b** – injury blood smear (modified cell morphology: Agr – platelet aggregate; Plt(a) – activated platelets).

С другой стороны, снижение количества тромбоцитов в раневой крови может объясняться вовлечением их в процесс локального тромбообразования. Для объяснения этого явления можно обратиться к результатам ранее проведённых нами исследований [11]. Так, в группе с применением плацебо и антиагрегантов мы наблюдали малоинтенсивное образование тромботических масс в области нанесения травмы, состоящих из нитей фибрина и неизменённых эритроцитов. Напротив, использование ТК и ФМ на фоне фармакологически индуцированной тромбоцитопатии приводило к увеличению толщины тромботических раневых отложений (с максимальным значением в группе с ФМ) и нитей фибрина в их составе.

Таким образом, применение современных антиагрегантов не сопровождалось привлечением тромбоцитов к раневой поверхности и включением их в процесс локального образования тромба. Аналогичный вывод можно сделать в отношении группы, получившей ТК. Как известно, ТК применяется при повышенной кровоточивости, связанной с тромбоцитопатией/тромбоцитопенией [16, 17]. Известно также, что гемостатический эффект ТК опосредован изменением гемостатического равновесия в сторону тромбообразования в связи с нарушением процесса активации плазминогена в плазмин [18]. Следовательно, на фоне применения ТК роль тромбоцитов в локальном тромбообразовании (с учётом подавления их функции антиагрегантами) малозначительна. Об этом также свидетельствуют их стабильное содержание в раневой крови (в сравнении с системным кровотоком) и умеренное увеличение их числа в прираневых сосудах.

Новым результатом, полученным в ходе настоящего исследования, является факт перераспределения тромбоцитов в случае применения ФМ. Вероятно, снижение количества этих клеток в раневой крови при увеличении их числа в прираневых сосудах свидетельствует

об их целевом привлечении в место травмы при введении в кровоток экзогенного ФМ.

В пользу предположения о включении тромбоцитов в раневое фибринообразование при введении ФМ указывают исследования, в которых продемонстрирована самостоятельная способность этого производного фибриногена усиливать агрегационную активность тромбоцитов [19–23], а также эритроцитов [24]. Как известно, ФМ является производным фибриногена со схожей молекулярной структурой, отличаясь лишь отсутствием четырёх фибринопептидов (2A и 2B), как результата действия тромбина. Фибриноген способен связываться с рецепторами тромбоцитов GP IIb/IIIa для формирования молекулярных связей между клетками в процессе их агрегации. Центры связывания с указанными рецепторами присутствуют в молекуле ФМ и локализируются на С-конце γ -цепи (консервативная последовательность Лиз-Глн-Ала-Гли-Асп-Вал в положении 400–411) [25, 26] и α -цепи (трипептид Арг-Гли-Асп в положении 572–574) [27, 28]. Следовательно, у ФМ, как и у фибриногена, существует возможность связываться с тромбоцитами через рецепторы GP IIb/IIIa и образовывать фибриноподобные мостики между клетками для стимуляции их агрегационной функции. Кроме того, известно, что тромбоциты в присутствии коллагена повреждённых сосудов и тромбина способны продуцировать микровезикулы, обогащённые большим количеством рецепторов, в том числе IIb/IIIa, необходимым для взаимодействия с фибрином, фибриногеном и фибронектином [29, 30].

Таким образом, мы предполагаем, что у животных с фармакологически обусловленной тромбоцитопатией применение экзогенного ФМ может сопровождаться рецепторно-опосредованным вовлечением кровяных пластинок в механизмы локального тромбообразования.

Ещё одним немаловажным аспектом данного исследования явилась оценка морфологии эритроцитов для определения вклада этих клеток в процесс гемокоагуляции. Внешний вид эритроцитов в системном кровотоке в группах наблюдения соответствовал физиологической норме. В случаях с применением ТК и ФМ отмечалось наличие единичных эхиноцитов, что может представляться артефактами, формирующихся при приготовлении мазков крови [31].

В раневой крови у животных встречались эритроциты с изменёнными формами – эхиноциты, а также шизоциты, стоматоциты и овалоциты. После прохождения форменных элементов через повреждённые сосуды раневой поверхности наблюдается нарушение структуры их клеточной мембраны. Предыдущие исследования показали, что тромботические образования в группе плацебо включали в себя неизменённые эритроциты, формируя тромбы смешанного вида (фибрино-эритроцитарные) [11]. Напротив, тромботические массы в ране при использовании ТК и ФМ состояли из большого количества преимущественно гемолизированных эритроцитов. В целом можно полагать, что повреждение клеточных мембран эритроцитов, вплоть до гемолиза, создаёт дополнительное условие для активации процессов свёртывания крови, в том числе на фоне применения ТК и ФМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты на модели фармакологически обусловленной тромбоцитопатии продемонстрировали эффект перераспределения тромбоцитов между системным кровотоком, прианевыми сосудами и раневой кровью при введении в кровоток экзогенного ФМ. Предполагается, что целевое привлечение введённого ФМ к месту травмы имеет рецепторно-опосредованный механизм для локального тромбообразования, несмотря на действие антиагрегантов. Также в исследовании показан положительный вклад эритроцитов в формирование раневых тромботических масс. Подробные механизмы векторного накопления экзогенного ФМ на раневой поверхности предстоит уточнить в последующих исследованиях.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Panteleev MA, Dashkevich NM, Ataullakhanov FI. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: Roles of geometry, flow and diffusion. *Thromb Res*. 2015; 136(4): 699-711. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.025
2. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007; 21(1): 1-11. doi: 10.1016/j.hoc.2006.11.004
3. Ho KM, Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*. 2017; 45(2): 166-176. doi: 10.1177/0310057X1704500206
4. Wang J, Changxin Yu, Zhuang J, Wenxin Qi, Jiawen J, Xu-anting L, et al. The role of phosphatidylserine on the membrane in immunity and blood coagulation. *Biomark Res*. 2022; 10(1): 4. doi: 10.1186/s40364-021-00346-0
5. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., и др. Системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39(1): 6-12. [Momot AP, Vdovin VM, Shakhmatov II, Tolstokorov IG, Orekhov DA, Shevchenko VO, et al. Systemic hemostatic and prothrombotic effects of fibrin-monomer in experiment with dosed liver therapy. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39(1): 6-12. (In Russ.)]. doi: 10.15372/SSMJ20190101
6. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., и др. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрина-мономера при дозированной травме печени в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100(2): 257-263. [Vdovin VM, Momot AP, Orekhov DA, Tolstokorov IG, Shevchenko VO, Krasnyukova VO, 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. (In Russ.). doi: 10.17816/KMJ2019-257

7. Момот А.П., Вдовин В.М., Орехов Д.А., Лычёва Н.А., Толстоко́ров И.Г., Шевченко В.О., и др. Профилактика массивных интраоперационных кровотечений, ассоциированных с гепарином, при системном применении фибрин-мономера в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019; 63(4): 48-55. [Momot AP, Vdovin VM, Orekhov DA, Lycheva NA, Tolstokorov IG, Shevchenko VO, et al. Prevention of heparin-associated massive intraoperative bleedings by systemic administration of fibrin monomer in experiment. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019; 63(4): 48-55. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2019.04.48-55

8. Вдовин В.М., Бобров И.П., Шахматов И.И., Момот А.П. Морфологические последствия системного применения фибрин-мономера в условиях подавления гемостатического и усиления фибринолитического потенциалов при дозированной травме печени в эксперименте. *Бюллетень медицинской науки*. 2021; 21(1): 74-87. [Vdovin VM, Bobrov IP, Shakhmatov II, Momot AP. Morphological consequences of systemic application of fibrin monomer in conditions of hemostatic potential suppression and fibrinolytic potential amplification in dosed liver injury in experiment. *Bulletin of Medical Science*. 2021; 21(1): 74-87. (In Russ.)].

9. Вдовин В.М., Момот А.П., Красюкова В.О., Толстоко́ров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., и др. Системные гемостатические и гемостазиологические эффекты фибрин-мономера при прямом ингибировании тромбина в эксперименте. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105(2): 207-215. [Vdovin VM, Momot AP, Krasnyukova VO, Tolstokorov IG, Orekhov DA, Shevchenko VO, et al. Systemic hemostatic and hemostasiological effects of fibrin monomer in direct thrombin inhibition in experiment. *Russian Journal of Physiology*. 2019; 105(2): 207-215. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0869813919020109

10. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстоко́ров И.Г., Лычёва Н.А., Шевченко В.О., и др. Системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при ингибировании агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19(1): 36-42. [Vdovin VM, Momot AP, Orekhov DA, Tolstokorov IG, Lycheva NA, Shevchenko VO, et al. Experimental study of systemic hemostatic effects of fibrin monomer in inhibition of platelet aggregation function. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19(1): 36-42. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-36-42

11. Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Теряев В.В., и др. Эффекты транексамовой кислоты и экзогенного фибрин-мономера в области травмы и в системном кровотоке при фармакологическом подавлении функции тромбоцитов в эксперименте. *Казанский медицинский журнал*. 2021; 102(5): 642-653. [Vdovin VM, Momot AP, Shakhmatov II, Bobrov IP, Orekhov DA, Terjaev VV, et al. Effects of tranexamic acid and exogenous fibrin monomer on the liver injury area and systemic circulation in pharmacological suppression of platelet function in an experiment. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102(5): 642-653. (In Russ.)]. doi: 10.17816/KMJ2021-642

12. Зиганшин А.У. Новые антиагреганты – блокаторы тромбоцитарных P2-рецепторов. *Казанский медицинский журнал*. 2010; 91(1): 73-79. [Ziganshin AU. New antiaggregants – blockers

of platelet P2 receptors. *Kazan Medical Journal*. 2010; 91(1): 73-79. (In Russ.)]

13. Миронов А.Н. (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN (ed.). *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs*. Part 1. Moscow: Grif I K; 2012. (In Russ.)].

14. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019; 28(4): 56-64. [Ostroumova OD, Kravchenko EV, Kochetkov AI. Drug-induced thrombocytopenia. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2019; 28(4): 56-64. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64

15. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(2): 195-198. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x

16. Чучалин А.Г., Хохлов А.Л. (ред.). *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017. [Chuchalin AG, Khokhlov AL (eds). *Federal guidelines for the use of medicines (formulary system)*. Issue XVIII. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ.)].

17. Jia S, Hongwen J, Facheng R, Gang W, Meiyang X, Yuliang X, et al. Protective effects of tranexamic acid on clopidogrel before coronary artery bypass grafting: A multicenter randomized trial. *JAMA Surg*. 2013; 148(6): 538-547. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1560

18. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid – an old drug still going strong and making a revival. *Thromb. Res*. 2015; 135(2): 231-242. doi: 10.1016/j.thromres.2014.11.012

19. Larrieu MJ. Action of fibrinogen degradation products and fibrin monomer soluble complexes on platelet aggregation. *Scand J Haematol Suppl*. 1971; 13: 273-279.

20. Пасторова В.Е., Ляпина Л.А., Кудряшов Б.А., Луговской Э.В. Агрегация тромбоцитов, вызываемая фибрин-мономером, и влияние комплексных соединений гепарина с адреналином или плазмином на этот процесс. *Гематология и трансфузиология*. 1990; 7: 5-7. [Pastorova VE, Lyapina LA, Kudryashov BA, Lugovskoy EV. Platelet aggregation caused by fibrin monomer and the effect of complex compounds of heparin with adrenaline or plasmin on this process. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1990; 7: 5-7. (In Russ.)].

21. Момот А.П., Суханова Г.А. Агрегация тромбоцитов, индуцированная фибрин-мономером, и ее нарушения при внутрисосудистом свертывании крови. *Гематология и трансфузиология*. 1991; 11: 25-26. [Momot AP, Sukhanova GA. Platelet aggregation induced by fibrin monomer and its disturbances during intravascular coagulation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1991; 11: 25-26. (In Russ.)].

22. Васильева Т.М., Петрухина Г.Н., Макаров В.А., Момот А.П., Баркаган З.С. Агрегация тромбоцитов человека *in vitro* при одновременном воздействии фибрин-мономера и некоторых проагрегантов. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2002; 2: 23-26. [Vasilyeva TM, Petrukhina GN, Makarov VA, Momot AP, Barkagan ZS. *In vitro* aggregation of human platelets with simultaneous exposure to fibrin monomer and some proaggregants. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2002; 2: 23-26. (In Russ.)].

23. Левин Г.Я., Егорихина М.Н., Тараненко И.А., Момот А.П. Влияние фибрин-мономера на спонтанную агрегацию тромбоцитов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 3: 39-42. [Levin GYa, Egorikhina MN, Taranenko IA, Momot AP. Effect of fibrin monomer on spontaneous platelet aggregation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2011; 3: 39-42. (In Russ.)].

24. Levin GY, Egorihina MN. Aggregation of erythrocytes in burn disease. *Int J Burns Trauma*. 2011; 1(1): 34-41.
25. Зубаиров Д.М. *Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования*. Казань: Фэн; 2000. [Zubairov DM. *Molecular basis of blood coagulation and thrombosis*. Kazan: Fen; 2000. (In Russ.)].
26. Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature*. 1984; 309(5963): 30-33. doi: 10.1038/309030a0
27. Farrell DH, Thiagarajan P, Chung DW, Davie EW. Role of fibrinogen alpha and gamma chain sites in platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(22): 10729-10732. doi: 10.1073/pnas.89.22.10729
28. Weisel JW, Nagaswami C, Vilaire G, Bennett JS. Examination of the platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex and its interaction with fibrinogen and other ligands by electron microscopy. *J Biol Chem*. 1992; 267(23): 16637-16643.
29. Зубаиров Д.М., Зубаирова Л.Д. *Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Zubairov DM, Zubairova LD. *Microvesicles in the blood. Functions and their role in thrombosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)].
30. Зубаиров Д.М., Щербатенко-Лушникова Л.А., Андрушко И.А., Габитов С.З., Литвинов Р.И., Кальбина А.В., и др. Диагностика тромбопластинемии при инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1981; 53(8): 29-30. [Zubairov DM, Shcherbatenkova LA, Andrushko IA, Gabitov SZ, Litvinov RI, Kalbina AV, et al. Diagnostics of thromboplastinemia in myocardial infarction. *Terapevticheskii arhiv*. 1981; 53(8): 29-30. (In Russ.)].
31. Колесник Е.А., Дерхо М.А. Артефакты форменных элементов и плазмы крови птиц, их происхождение и диагностическое значение. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2021; 248(4): 129-135. [Kolesnik EA, Derkho MA. Artifacts of formed elements and plasma of bird blood, their genesis and diagnostic significance. *Scientific Notes Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2021; 248(4): 129-135. (In Russ.)]. doi: 10.31588/2413-4201-1883-248-4-129-135

Сведения об авторах

Вдовин Вячеслав Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: erytrab@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Сузопов Егор Валерьевич – преподаватель кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: suzopov1egor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5058>

Шахматов Игорь Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: iish59@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Бобров Игорь Петрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>

Орехов Дмитрий Андреевич – хирург, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; e-mail: orekhoffs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0644-6313>

Долгатов Андрей Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: adolgotov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7677-4622>

Момот Андрей Павлович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; заведующий лабораторией гемостаза Института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: xyzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Information about the authors

Vyacheslav M. Vdovin – Cand. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Pathological Physiology, Altai State Medical University, e-mail: erytrab@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Egor V. Suzopov – Lecturer at the Department of Biological Chemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, e-mail: suzopov1egor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5058>

Igor I. Shakhmatov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, e-mail: iish59@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Igor P. Bobrov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Forensics Medicine named after V.N. Kryukov and Patological Anatomy with the Course of Further Vocational Education, Altai State Medical University, e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>

Dmitry A. Orekhov – Surgeon, Altai Regional Cardiology Health Center, e-mail: orekhoffs@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0644-6313>

Andrey Yu. Dolgotov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Forensics Medicine named after V.N. Kryukov and Patological Anatomy with the Course of Further Vocational Education, Altai State Medical University, e-mail: adolgotov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7677-4622>

Andrey P. Momot – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Altai Branch, National Medical Research Center for Hematology; Head of the Laboratory of Hemostasis Pathology of the Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, e-mail: xyzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>