

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.151.5-072.7: 612.115.13: 612.115.35: 616.36-089.85: 612.085.1

Момот А.П.¹⁻³, Вдовин В.М.^{2,3}, Орехов Д.А.⁴, Лычёва Н.А.^{2,3}, Толстокоров И.Г.⁵, Шевченко В.О.⁵, Красюкова В.О.², Шахматов И.И.^{2,3}

Профилактика массивных интраоперационных кровотечений, ассоциированных с гепарином, при системном применении фибрин-мономера в эксперименте

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

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия, пр. Ленина, д. 40;

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», 630117, г. Новосибирск, Россия, ул. Тимакова, д. 4;

⁴КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, г. Барнаул, Россия, ул. Малахова, д. 46;

⁵ООО КДЦ «Добрый доктор», 656006, г. Барнаул, Россия, ул. Балтийская, д. 4-а

Цель исследования – изучение способности фибрин-мономера предупреждать тяжелую интраоперационную кровопотерю, ассоциированную с введением нефракционированного гепарина, при дозированной травме печени.

Методика. На кроликах «Шиншилла» индуцировали гипокоагуляцию нефракционированным гепарином (150 ед/кг). Профилактику интраоперационных кровотечений осуществляли внутривенным введением фибрин-мономера (0,25 мг/кг) за 1 ч до травмы или протамина сульфата (1,5 мг/кг) за 10 мин до травмы. После нанесения стандартной травмы печени оценивали объем (в % ОЦК) и темп (мг/с) кровопотери. Анализировали число тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое и тромбиновое время свертывания, уровень фибриногена и активность антитромбина III, параметры ротационной тромбоэластометрии крови.

Результаты. Объем кровопотери в группах животных после в/в введения фибрин-мономера и протамина сульфата на фоне гепаринизации был, соответственно, в 5,1 и 4,0 раза меньше по сравнению с группой плацебо, получавшей тот же антикоагулянт. Вместе с тем, фибрин-мономер не влиял на параметры коагулограммы (отсутствие видимого гемостазиологического эффекта) и тромбоэластограммы, тогда как применение протамина сульфата в качестве антидота гепарина сопровождалось нормализацией данных тромбоэластометрии и коррекцией гипокоагуляционного сдвига по активированному парциальному тромбопластиновому времени, протромбиновому и тромбиновому времени.

Заключение. Установлено, что фибрин-мономер (0,25 мг/кг) снижает посттравматическое кровотечение в условиях блокады свертывания крови гепарином без видимых признаков восстановления гемостатического равновесия.

Ключевые слова: массивные кровотечения; фибрин-мономер; гепарин; протамина сульфат; система гемостаза; гемостатический эффект.

Для цитирования: Момот А.П., Вдовин В.М., Орехов Д.А., Лычёва Н.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., Шахматов И.И. Профилактика массивных интраоперационных кровотечений, ассоциированных с гепарином, при системном применении фибрин-мономера в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(4):48-55.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.48-55

Для корреспонденции: Вдовин Вячеслав Михайлович, e-mail: erytrab@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ (Грант № 18-415-220001, конкурса – Конкурс проектов 2018 г.), ООО фирмы «Технология-Стандарт» и Алтайского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.03.2019

Momot A.P.^{1,3}, Vdovin V.M.^{2,3}, Orekhov D.A.⁴, Lycheva N.A.^{2,3}, Tolstokorov I.G.⁵, Shevchenko V.O.⁵, Krasnyukova V.O.², Shakhmatov I.I.^{2,3}

Prevention of heparin-associated massive intraoperative bleedings by systemic administration of fibrin monomer in experiment

¹Altai Branch of the National Research Center for Hematology, Lyapidevskogo Str. 1/2, Barnaul 656045, Russia;

²Altai State Medical University, Prospekt Lenina 40, Barnaul 656038, Russia;

³Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Timakova Str. 4, Novosibirsk 630117, Russia;

⁴Altai Regional Cardiology Health Center, Malakhova Str. 46, Barnaul 656055, Russia;

⁵Consultation and Diagnostic Clinic "Dobriy Doktor" Ltd., Baltiyskaya Str. 4a, Barnaul 656006, Russia

The research objective was to study the ability of fibrin monomer to prevent severe intraoperative blood loss associated with administration of unfractionated heparin in controlled liver injury.

Methods. Hypocoagulation was induced in chinchilla rabbits with unfractionated heparin (150 U/kg). Intraoperative bleeding was prevented by administration of fibrin monomer (FM, 0.25 mg/kg, i.v.) one hour prior to the injury and of protamine sulfate (PS, 1.5 mg/kg, i.v.) 10 min prior to the injury. Following the liver injury, blood loss was assessed as percentage of circulating blood volume and the blood loss rate (mg/s). Platelet counts, aPTT, PT, TT, fibrinogen level, antithrombin III activity, and parameters of blood rotation thromboelastometry were analyzed.

Results. The volume of blood loss was 5.1 times and 4.0 times less, respectively, after the FM and PS administration during heparinization compared to the placebo group treated with the same anticoagulant. However, FM affected neither coagulogram indexes (no visible hemostasiological effect) nor thromboelastogram while the use of PS as an antidote for heparin was associated with normalization of thromboelastometric data and correction of hypercoagulative changes in aPTT, PT, TT.

Conclusion. FM at a dose of 0.25 mg/kg reduced severity of posttraumatic bleeding induced by heparin inhibition of coagulation with no visible signs of hemostatic balance recovery.

Keywords: massive bleeding; fibrin monomer; heparin; protamine sulfate; hemostasis system; hemostatic effect.

For citation: Momot A.P., Vdovin V.M., Orekhov D.A., Lycheva N.A., Tolstokorov I.G., Shevchenko V.O., Krasnyukova V.O., Shakhmatov I.I. Prevention of massive intraoperative bleedings associated with heparin with the systemic use of fibrin monomer in the experiment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(4): 48-55. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.48-55

For correspondence: Vjacheslav M. Vdovin, PhD, associate professor, head of the department of pathological physiology Altai State Medical University (ASMU), 40 Lenina Ave, Barnaul, 656038, Russian Federation, e-mail: erytrab@gmail.com

Information about authors:

Momot A.P., <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Vdovin V.M., <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Orekhov D.A., <https://orcid.org/0000-0003-0644-6313>

Lycheva N.A., <https://orcid.org/0000-0002-5842-5728>

Tolstokorov I.G., <https://orcid.org/0000-0001-5406-9191>

Shevchenko V.O., <https://orcid.org/0000-0002-3471-3426>

Krasnyukova V.O., <https://orcid.org/0000-0001-5752-3003>

Shakhmatov I.I., <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant № 18-415-220001), «Technology-Standard» Ltd, ASMU.

Received 14.03.2019

Введение

Нефракционированный гепарин (НГ) — один из наиболее распространенных в клинической практике антикоагулянтов, о котором известно уже более ста лет [1, 2]. Основу структуры НГ составляют натриевые соли гликозаминогликанов, различающиеся по

своей молекулярной массе. При попадании в кровоток НГ образует комплекс с антитромбином III, усиливая возможность последнего ингибировать преимущественно тромбин (IIa), а также факторы IXa, Xa, XIa и XIIa [3–5].

При передозировке НГ или при экстренных хирургических вмешательствах у гепаринизированных животных вероятно развитие тяжелых кровотечений [6]. В данных ситуациях рекомендуется введение антидота НГ — протамина сульфата (ПС), с тем ориентировочным расчетом, что 1 мл 1 % раствора протамина сульфата нейтрализует 80-120 МЕ остаточной активности гепарина в крови [7]. Применение ПС активно используется в кардиохирургической практике во время операций с использованием искусственного кровообращения, требующего введения относительно больших доз НГ (2,0-4,0 МЕ/мл) [8]. К недостаткам применения ПС относят возможность развития побочных эффектов, в виде гипотензии легочной вазоконстрикции, а также аллергических и анафилактических реакций [9, 10].

В Алтайском гематологическом центре в течение ряда лет исследуются свойства фибрин-мономера (ФМ, дез-ААВВ-фибриноген), получаемого из плазмы крови человека и представляющего собой продукт направленного протеолитического действия тромбина на фибриноген. Функция ФМ направлена на формирование основы фибринового тромба в результате полимеризации (или самосборки) мономерных молекул этого белка [4, 5, 11].

В недавно опубликованной работе [12] нами была подтверждена принадлежность препарата ФМ к производным фибриногена в соответствии с данными оценки молекулярной массы соответствующих α -, β - и γ -цепей при выполнении денатурирующего электрофореза в полиакриламидном геле по методу U.K. Laemmli [13] и по результатам проведения иммуноблоттинга на основе технологии, описанной G.L. Soe и соавт. [14]. Для объективной оценки эффектов ФМ с помощью амидолитического метода доказано отсутствие в нем сколько-нибудь значимых примесей тромбина (фактора Па). Было установлено также наличие системного гемостатического действия ФМ, который минимизировал посттравматическую кровопотерю в эксперименте как у животных без фармакологического воздействия на систему гемостаза [12], так и у животных, получавших дабигатрана этексилат [15]. ФМ в данных исследованиях применялся внутривенно (0,25 мг/кг), что соответствовало его физиологическому уровню в плазме крови здоровых людей (менее 6,0 мкг/мл) [16, 17].

Цель исследования — изучение способности фибрин-мономера предупреждать тяжелую интраоперационную кровопотерю, связанную с введением нефракционированного гепарина, при дозированной травме печени.

Методика

Работы на животных проводили в соответствии с Базельской декларацией, 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». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ.

Исследования выполнены на 67 здоровых кроликах-самцах «Шиншилла» массой 3,0-4,5 кг, из которых были сформированы 4 экспериментальные группы (дизайн исследования представлен на рис. 1).

В качестве экспериментального препарата использован раствор ФМ (0,25 мг/кг), полученный в соответствии с имеющимся патентом¹.

В качестве препарата сравнения был использован раствор протамина сульфата (1,5 мг/кг, фирма «Эллара», Россия). Препараты вводили в краевую вену уха иглой-катетером «Cathy» (фирма «НМД», Финляндия). Для снижения коагуляционного потенциала всем животным в группах со 2-й по 4-ю вводили раствор НГ (150 ед/кг или 1,5 мг/кг, фирма «Синтез», Россия). Эксперименты проводили слепым методом, при котором экспериментаторы, оценивающие гемостатические эффекты исследуемых препаратов, не знали, к какой группе относится то или иное животное.

Исследования осуществляли по следующей схеме: животным 1-й группы ($n=11$) вводили раствор плацебо в объеме 0,5 мл (4,0 М раствор мочевины, соответствующий ее концентрации в растворе ФМ), через 1 ч выполняли забор крови из краевой вены уха, проводили лапаротомию и наносили стандартную травму печени в соответствии с имеющимися рекомендациями [18]. Животным 2-й ($n=17$) и 4-й ($n=25$) групп вводили растворы плацебо или ФМ, соответственно. Спустя 45 мин в/в болюсно вводили раствор НГ, после чего через 10 мин выполняли забор крови с последующей травмой печени. Животным 3-й группы ($n=14$) в/в болюсно вводили раствор НГ, после чего через 15 мин медленно в/в вводили ПС. Через 10 мин осуществляли взятие крови с последующим нанесением травмы печени. Перед лапаротомией проводили анестезию препаратом «Телазол» (10 мг/кг в/в, фирма «Зэотис», Россия).

После нанесения травмы (при помощи марлевых салфеток) оценивали характер паренхиматозного кровотечения — по объему кровопотери в процентах от объема циркулирующей крови (% ОЦК) с учетом массы тела животного, а также по темпу кровопотери в единицу времени (мг/с) [18].

¹ Момот А.П., Шахматов И.И., Ломаев И.С., Терехов С.С. Способ промышленного получения фибрин-мономера из плазмы крови. Патент. 2522237, РФ; 2014.

Животных выводили из эксперимента передозировкой наркоза после прекращения кровотечения из раны, или в момент остановки сердечно-легочной деятельности.

Для оценки системы гемостаза кровь получали после надреза краевой вены уха (самотеком) перед нанесением травмы печени (рис. 1). Первые 3–4 капли крови после надреза не использовали. Кровь помещали в пробирки с соответствующими стабилизаторами: для подсчета числа тромбоцитов – с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (AQUISEL® КЗЕ/EDTA 3К, фирма «Aquisel S.L.», Испания), для изучения других параметров – с 0,11 М (3,8 %) раствором цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1. Далее, стабилизированную цитратом натрия кровь центрифугировали при 1200 г в течение 15 мин для получения обедненной тромбоцитами плазмы.

Исследование гемокоагуляции предусматривало оценку: 1 – количества тромбоцитов в венозной крови на гематологическом анализаторе «Drew-3» (фирма «Drew Scientific Inc.», Великобритания-США); 2 – активированного парциального тромбопластинового (АПТВ), протромбинового (ПВ) и тромбинового (ТВ) времени свертывания, а также концентрации фибриногена – на коагулометре «Thrombostat 2» (фирма

«Behnk Elektronik», Германия); 3 – активности анти-тромбина III – на спектрофотометре «Photometer 5010 v5+» (фирма «Robert Riele GmbH Co & KG», Германия) реагентами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Результаты оценки АПТВ, ПВ и ТВ представляли в виде отношения, рассчитанного по формуле:

$$Ratio = \frac{BC_{\text{опыт}}}{BC_{\text{контроль}}}, \text{ где:}$$

$Ratio$ – отношение;

$BC_{\text{опыт}}$ – время свертывания в опытной плазме (с);

$BC_{\text{контроль}}$ – время свертывания в контрольной плазме (с).

Уровень D-димера в плазме крови устанавливали при помощи тест-системы «Nycocard® D-Dimer» на анализаторе-рефлектометре «Nycocard Reader II» (фирма «Axis-Shield PoC AS», Норвегия). Кроме того кровь исследовалась на тромбоэластометре «ROTEM® Gamma» (фирма «Pentapharm GmbH», Германия), с реагентом «star-TEM».

Распределение признаков оценивали по критерию Шапиро-Уилки, различия между группами – по t-критерию Стьюдента, U-критерию Манна-Уитни, критерию Фишера, корреляцию – коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (rS). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработка результатов проводилась программой MedCalc Version

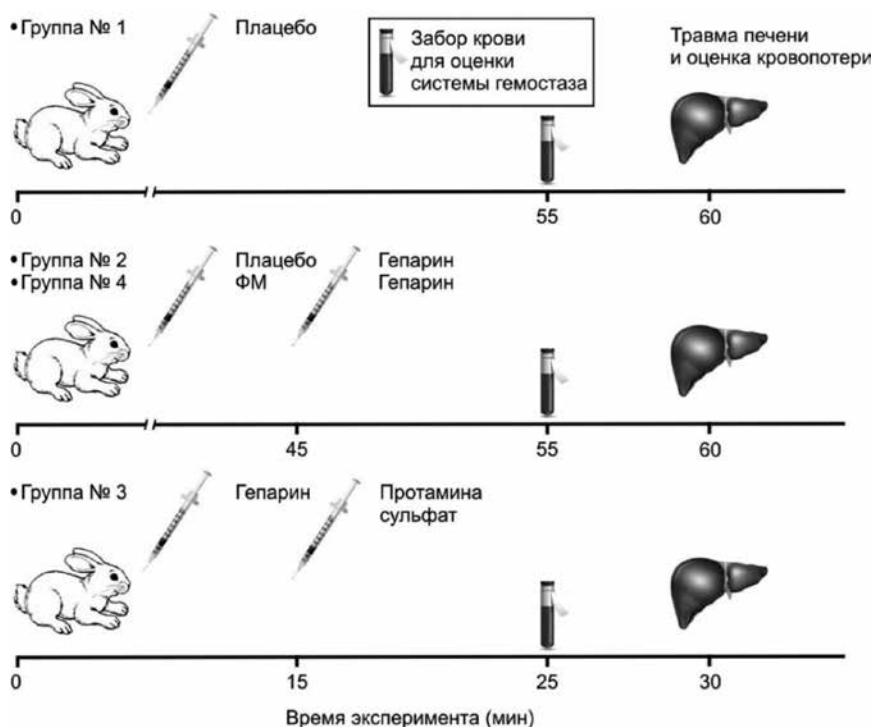


Рис. 1. Дизайн исследований с дозированной травмой печени. ФМ – фибрин-мономер.

17.9.7. Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q₂₅; Q₇₅]).

Результаты и обсуждение

По итогам исследования установлено число животных с летальным исходом на фоне продолжающейся раневой кровопотери (табл. 1).

В группе 2-й, получавшей плацебо, при введении НГ травма печени сопровождалась высокой летальностью (6 особей из 17 животных). Применение ФМ у гипаринизированных животных статистически значимо уменьшало число погибших животных с травмой печени (гр. 4-я).

Гибель животных была также сопоставима с выраженностью кровопотери (рис. 2). Объем кровопотери в группе гипаринизированных животных, получивших

плацебо при травме (гр. 2-я) был в 1,8 раза больше в сравнении с аналогичным показателем в 1-й группе и составил 18,9 [8,5÷21,8] % и 10,1 [4,1÷13,5] % (по медиане) от величины теоретически рассчитанного ОЦК, соответственно (рис. 2). При этом темп кровопотери у животных в указанных группах не различался.

Полученные результаты у животных 1-й и 2-й групп послужили отправной точкой для изучения эффектов рассматриваемых гемостатиков у гепаринизированных кроликов.

При применении ПС (3-я гр.) и ФМ (4-я гр.) кровопотеря была в 4 (4,7 [3,0÷8,5] % ОЦК) и 5,1 раз (3,7 [2,5÷5,2] % ОЦК) соответственно меньше в сравнении с группой плацебо (2-я гр.) (рис. 2).

Это сопровождалось схожей динамикой изменения темпа кровопотери (в мг/с): после введения ПС

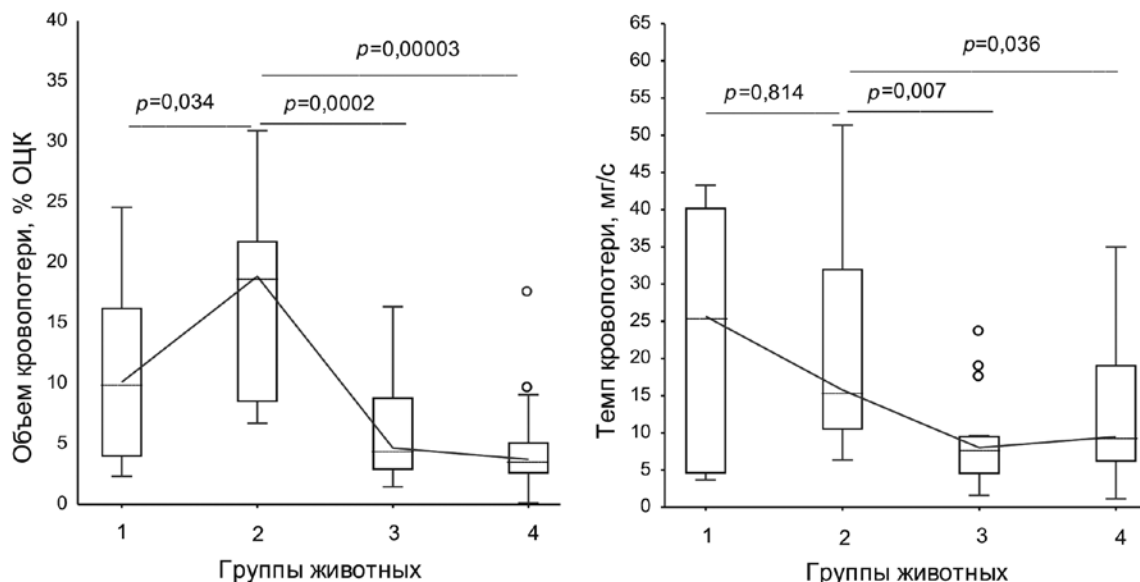


Рис. 2. Параметры кровопотери в экспериментальных группах.

Значения представлены в виде Me – горизонтальной линии внутри прямоугольника и значений, соответствующих 2,5-й и 97,5-й перцентилем – нижний и верхний вертикальные бары

Таблица 1

Летальность животных в различных экспериментальных группах

Показатель	Группа 1-я (плацебо+травма) (n=11)	Группа 2-я (плацебо+гепарин+травма) (n=17)	Группа 3-я (гепарин+ПС+травма) (n=14)	Группа 4-я (гепарин+ФМ+травма) (n=25)
Летальность, количество особей	0	6	1	1
		$p_{1-2}=0,054$	$p_{1-3}=0,560$ $p_{2-3}=0,094$	$p_{1-4}=0,694$ $p_{2-4}=0,012$ $p_{3-4}=0,595$

температура кровопотери снижался в 3-й группе в 2 раза (8,0 [4,8÷9,4]) и при введении ФМ (гр. 4-я) – в 1,7 раза (9,5 [6,1÷19,1]) по сравнению с группой 2-й (15,8 [10,4÷32,1]).

Выявлена корреляция между объемом и темпом кровопотери у животных, получавших ПС (гр. 3-я) $rS=0,86$ ($p=0,00005$). В других группах корреляция отсутствовала.

Наряду с оценкой кровопотери у животных были изучены базовые показатели коагулограммы и данные тромбоэластометрии с целью визуализации гепарин-индуцируемой гипокоагуляции, а также сравнительной оценки результатов введения гемостатиков (табл. 2).

Так, у гепаринизированных животных (гр. 2-я и 4-я) отмечалась гипокоагуляция, проявлявшаяся увеличением отношения АПТВ, ПВ и ТВ, либо полным отсутствием свертывания плазмы крови при измере-

нии ТВ, а также изменения тромбоэластограммы в виде удлинения времени свертывания крови по показателю СТ (регистрация других показателей не проводилась).

Применение ФМ на фоне введения НГ (гр. 4-я), не сопровождалось коррекцией гипокоагуляционного сдвига, что, однако, находилось в противоречии с наблюдаемым системным гемостатическим эффектом. Применение у гепаринизированных животных ПС (гр. 3-я), как и ожидалось, нормализовало параметры коагулограммы и тромбоэластограммы.

Наблюдаемая в работе гепарин-индуцированная гипокоагуляция способствовала массивному раневому кровотечению, что не ново. Однако системный гемостатический эффект низкой дозы ФМ, сравнимый с применением ПС у гепаринизированных животных, ранее описан не был, как и свойство ФМ осуществлять

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у животных экспериментальных групп на фоне введения НГ, гемостатиков и плацебо

Показатели	Группа 1-я (плацебо+травма) (n=11)	Группа 2-я (плацебо+гепарин+травма) (n=17)	Группа 3-я (гепарин+ПС+травма) (n=14)	Группа 4-я (ФМ+гепарин+травма) (n=25)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	480,5 [412,3÷555,0]	412,0 [305,0÷512,0] $p_{1,2}=0,075$	516,5 [478,3÷674,3] $p_{2,3}=0,386$	430,0 [326,0÷512,0] $p_{2,4}=0,111$
АПТВ, отношение	1,0 [0,9÷1,2]	7,2 [5,7÷10,5] (н. с. в 4 случаях) $p_{1,2}=0,0001 \Delta +7,2$ раза	0,9 [0,9÷1,0] $p_{2,3}=0,00003 \Delta -8,0$ раз	5,3 [3,6÷9,7] (н. с. в 6 случаях) $p_{2,4}=0,147$
ПВ, отношение	0,9 [0,9÷1,3]	1,7 [1,4÷2,4] $p_{1,2}=0,001 \Delta +1,9$ раза	0,7 [0,6÷0,9] $p_{2,3}=0,00002 \Delta -2,4$ раза	1,6 [1,2÷2,3] $p_{2,4}=0,427$
ТВ, отношение	0,9 [0,9÷1,0]	н. с. в 16 случаях	0,9 [0,8÷1,1] $p_{1,3}=0,781$	н. с. в 25 случаях
Фибриноген, г/л	3,7 [2,80÷4,50]	3,0 [2,9÷4,7] $p_{1,2}=0,724$	4,5 [3,7÷4,8] $p_{2,3}=0,152$	3,2 [2,8÷3,6] $p_{2,4}=0,481$
Антитромбин III, %	104,0 [96,3÷104,8]	102,4 [96,0÷107,2] $p_{1,2}=0,979$	97,0 [96,0÷99,0] $p_{2,3}=0,075$	101,5 [92,5÷105,0] $p_{2,4}=0,467$
СТ, с	628,0 [473,3÷863,3]	2424,0 [2196,5÷2588,5] $p_{1,2}=0,00007 \Delta +3,9$ раза	627,0 [389,0÷1036,0] $p_{2,3}=0,00003 \Delta -3,9$ раза	2278,0 [1404,0÷2411,0] $p_{2,4}=0,078$
Угол α (градусы)	56,5 [49,5÷65,3]	н.с. в 16 случаях	56,0 [50,3÷60,3] $p_{1,3}=0,430$	н. с. в 23 случаях
CFT, с	198,5 [142,3÷255,5]	н.с. в 17 случаях	198,0 [181,0÷318,0] $p_{1,3}=0,380$	н. с. в 23 случаях
MCF, мм	58,5 [54,0÷64,0]	н.с. в 16 случаях	62,0 [58,0÷67,0] $p_{1,3}=0,539$	н. с. в 21 случае

Примечание. p – уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ПС – протамина сульфат; ТВ – тромбиновое время; н.с. – нет свертывания; ФМ – фибрин-мономер; СТ – время коагуляции; угол α – амплитуда сгустка; CFT – время образования сгустка; MCF – максимальная твердость сгустка; Δ – разница показателей.

гемостатическую функцию при гипокоагуляции, обусловленной НГ.

Анализируя полученные результаты, а также учитывая, что аналогичные эффекты ФМ были получены ранее и на других экспериментальных моделях со снижением коагуляционного потенциала (с применением дабигатрана этексилата [15] или варфарина² речь может идти о новых механизмах остановки кровотечения, не вписывающихся в современные представления о функционировании системы свертывания крови.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что физиологическая доза фибрин-мономера (0,25 мг/кг), недостаточная для спонтанного образования сгустка фибрина, способна снижать выраженность посттравматического кровотечения в условиях блокады свертывания крови, обусловленной гепаринизацией животных. При этом кровоостанавливающий эффект фибрин мономера не сопровождается восстановлением гемостатического равновесия, как это происходит при использовании протамина сульфата. Механизмы данного феномена пока не известны и их расшифровка возможна в ходе проведения дальнейших исследований.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Момот А.П., Вдовин В.М.

Сбор и обработка материала — Вдовин В.М., Орехов Д.А., Лычева Н.А., Толстоколов И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О.

Статистическая обработка — Вдовин В.М.

Написания текста — Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И.

Редактирование — Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И.

Литература

1. Кирюшченков П.А., Ковалев М.В., Тамбовцева М.А. Эволюция использования гепарина в акушерской практике. *Акушерство и гинекология*. 2013; 6: 76-81.
2. Fareed J., Hoppensteadt D.A., Bick R.L. An update on heparins at the beginning of the new millennium. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(1): 5-21.
3. Баркаган З.С. *Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии*. М.; Ньюдиамед; 2000.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань; ФЭн; 2000.

² Момот А.П., Вдовин В.М., Толстоколов И.Г., Шахматов И.И., Орехов Д.А., Шевченко В.О., Лычева Н.А., Фохт Э.В., Обухова Л.Е. Способ профилактики кровотечений, вызванных применением варфарина, в эксперименте. Патент 2645414, РФ; 2018.

5. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита; Экспресс-издательство; 2010.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 2(4): 2-52.
7. Меджиева О.А., Язынина Е.В., ред. Справочник Видаль. *Лекарственные препараты в России*. Видаль Рус; 2017.
8. Чарная М.А., Клыпа Т.В., Морозов Ю.А., Шмерко Н.П., Гладышева В.Г., Андриянова А.А. Влияние протамина сульфата на систему гемостаза после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2007; 8: 17-20.
9. Porsche R., Brenner Z.R. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung*. 1999; 28(6): 418-28.
10. Sokolowska E., Kalaska B., Miklosz J., Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12(8): 897-909.
11. Луговской Э.В. *Молекулярные механизмы образования фибрина и фибринолиза*. Физико-химический и иммунохимический анализ. Киев; Наукова думка; 2003.
12. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстоколов 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.
13. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227(5259): 680-5.
14. Soe G.L., Kohno I., Inuzuka K., Itoh Y., Matsuda M. A monoclonal antibody that recognizes a neo-antigen exposed in the E domain of fibrin monomer complexed with fibrinogen or its derivatives: its application to the measurement of soluble fibrin in plasma. *Blood*. 1996; 188(6): 2109-17.
15. Вдовин В.М., Момот А.П., Красюкова В.О., Толстоколов 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): 207-15.
16. Kyoung-Jin P., Eui-Hoon K., Hee-Jin K., Sun-Hee K. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Disseminated Intravascular Coagulation. *Korean J. Lab. Med.* 2011; 31(3): 143-7.
17. Shaz B.H., Winkler A.M., James A.B., Hillyer C.D., MacLeod J.B. Pathophysiology of Early Trauma Induced Coagulopathy: Emerging Evidence for Hemodilution and Coagulation Factor Depletion. *J. Trauma*. 2011; 70(6): 1401-7.
18. Миронов А.Н., ред. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.; Гриф и К; 2012.

References

1. Kiryushchenkov P.A., Kovalev M.V., Tambovceva M.A. Evolution of heparin use in obstetric practice. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 6: 76-81. (in Russian)
2. Fareed J., Hoppensteadt D.A., Bick R.L. An update on heparins at the beginning of the new millennium. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26(1): 5-21.
3. Barkagan Z.S. *Essays on antithrombotic pharmacological prophylaxis and therapy*. [Oчерки antitromboticheskoy farmakoprofilaktiki i terapii]. Moscow; N'yudiamed; 2000. (in Russian)

4. Zubairov D.M. *Molecular basis of blood clotting and thrombus formation. [Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya]*. Kazan; Fen; 2000. (in Russian)
5. Kuznik B.I. *Cellular and molecular regulation mechanisms of hemostasis system in health and disease. [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii]*. Chita; Ehkspress-izdatel'stvo; 2010. (in Russian)
6. Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya*. 2015; 2(4): 2-52. (in Russian)
7. Medzhieva O.A., Yazynina E.V., red. *Reference Vidal. Medications in Russia. [Spravochnik Vidal'. Lekarstvennyye preparaty v Rossii]*. Vidal' Rus; 2017. (in Russian)
8. Charnaya M.A., Klypa T.V., Morozov Yu.A., Shmerko N.P., Gladysheva V.G., Andriyanova A.A. The effect of protamine sulfate on the hemostasis system after operations under conditions of artificial blood circulation. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2007; 8: 17-20. (in Russian)
9. Porsche R., Brenner Z.R. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung*. 1999; 28(6): 418-28.
10. Sokolowska E., Kalaska B., Miklosz J., Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12(8): 897-909.
11. Lugovskoy E.V. *Molecular mechanisms of fibrin formation and fibrinolysis. Physico-chemical and immunochemical analysis. [Molekulyarnye mekhanizmy obrazovaniya fibrina i fibrinoliza. Fiziko-khimicheskii i immunokhimicheskii analiz]*. Kiev; Naukova dumka; 2003. (in Russian)
12. Momot A.P., Vdovin V.M., Shahmatov I.I., Tolstokorov I.G., Orekhov D.A., Shevchenko V.O. et al. Systemic hemostatic and prothrombotic effects of fibrin monomer in the experiment with dosed injury of the liver. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 39(1): 6-12. (in Russian)
13. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227(5259): 680-5.
14. Soe G.L., Kohno I., Inuzuka K., Itoh Y., Matsuda M. A monoclonal antibody that recognizes a neo-antigen exposed in the E domain of fibrin monomer complexed with fibrinogen or its derivatives: its application to the measurement of soluble fibrin in plasma. *Blood*. 1996; 188(6): 2109-17.
15. Vdovin V.M., Momot A.P., Krasnyukova V.O., Tolstokorov I.G., Orekhov D.A., Shevchenko V.O. et al. Systemic hemostatic and hemostasiological effects of fibrin monomer with direct inhibition of thrombin in the experiment. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 105(2): 207-15. (in Russian)
16. Kyoung-Jin P., Eui-Hoon K., Hee-Jin K., Sun-Hee K. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Disseminated Intravascular Coagulation. *Korean J. Lab. Med*. 2011; 31(3): 143-7.
17. Shaz B.H., Winkler A.M., James A.B., Hillyer C.D., MacLeod J.B. Pathophysiology of Early Trauma Induced Coagulopathy: Emerging Evidence for Hemodilution and Coagulation Factor Depletion. *J. Trauma*. 2011; 70(6): 1401-7.
18. Mironov A.N., red. *Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv]*. CH. 1. Moscow; Grif i K; 2012. (in Russian)

Сведения об авторах:

Момот Андрей Павлович, директор Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; проф. каф. сестринского дела ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; гл. науч. сотр. лаб. физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», доктор мед. наук, проф., e-mail: xuzan@yandex.ru;

Вдовин Вячеслав Михайлович, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. лаб. физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», канд. мед. наук, доцент, e-mail: erytrab@gmail.com;

Орехов Дмитрий Андреевич, хирург, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул, Россия, e-mail: orekhoffs@mail;

Лычёва Наталья Александровна, доцент каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; мл. науч. сотр. лаб. физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», канд. биол. наук, доцент, e-mail: natalia.lycheva@yandex.ru;

Толстокоров Игорь Геннадьевич, канд. мед. наук, хирург ООО КДЦ «Добрый доктор», e-mail: e-igorka69@yandex.ru;

Шевченко Валентин Олегович, хирург ООО КДЦ «Добрый доктор», e-mail: valentin_shevche@mail.ru;

Красюкова Вероника Олеговна, ассистент каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, e-mail: 922kvo@mail.ru;

Шахматов Игорь Ильич, зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; гл. науч. сотр. лаб. физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», доктор мед. наук, проф., e-mail: iish59@yandex.ru