

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.151.5:616-092-005.1-08:615.273:616-092.9

Момот А.П.^{1,2}, Вдовин В.М.¹, Шахматов И.И.¹

Сравнительный анализ тромбобезопасности при использовании транексамовой кислоты и фибрин-мономера на фоне антиагрегантной или фибринолитической терапии в эксперименте

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, Барнаул, Россия, пр. Ленина, д. 40;²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 656045, Барнаул, Россия, ул. Ляпидевского, д. 1/2

Введение. Тяжелая кровопотеря нередко ведет к смерти и относится к ведущему осложнению обширных травм, объемных операций, различных боевых ранений. Для ее минимизации широко используется транексамовая кислота, вопросы безопасности применения которой, до настоящего времени не сняты. Наряду с этим, рассматривается перспективность использования малых доз фибрин-мономера для управления кровотоком, как с точки зрения эффективности, так и безопасности.

Цель исследования – оценка тромбобезопасности применения транексамовой кислоты в сравнении с фибрин-мономером при индуцированной антиагрегантами или стрептокиназой коагулопатии в эксперименте.

Методика. В экспериментах *in vivo* сопоставляли протромботический эффект от внутривенного введения транексамовой кислоты (15 мг/кг) и фибрин-мономера (0,25 мг/кг) на двух моделях фармакологически-обусловленной коагулопатии, смоделированной антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота в дозе 2,0 мг/кг, в сочетании с клопидогрелом в дозе 8,0 мг/кг) или стрептокиназой (150 000 МЕ/кг). Оценивали ряд показателей системы гемостаза, данные ротационной тромбоэластометрии и калиброванной тромбографии.

Результаты. Применение транексамовой кислоты на фоне антиагрегантной терапии сопровождалось увеличением уровня маркера тромбиногенеза и фибринолиза – D-димера, при сохранении плотностных характеристик сгустка крови. При ее использовании совместно со стрептокиназой наблюдали увеличение интенсивности генерации тромбина и ускорение образования сгустка крови. В случае замены транексамовой кислоты на фибрин-мономер не было зафиксировано какого-либо видимого влияния последнего на параметры оценки системы гемостаза, а также интегральных методов исследования на обеих воспроизведенных моделях коагулопатии.

Заключение. Транексамовая кислота при системном применении, уменьшая раневую кровопотерю, вызывала формирование гиперкоагуляционного сдвига. Перспективный гемостатический препарат фибрин-мономер, получаемый из плазмы крови, при внутривенном введении также снижал кровопотерю, однако не приводил к появлению признаков тромботической опасности. Таким образом, получены новые данные о потенциальной возможности и безопасности использования фибрин-мономера для управления посттравматическим кровотоком.

Ключевые слова: модель коагулопатии; тромбобезопасность; транексамовая кислота; фибрин-мономер; стрептокиназа; антиагреганты; гемостатический эффект

Для цитирования: Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И. Сравнительный анализ тромбобезопасности при использовании транексамовой кислоты и фибрин-мономера на фоне антиагрегантной или фибринолитической терапии в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(4): 14–23.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.14-23

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Момот А.П., Вдовин В.М.; сбор и обработка материала – Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И.; статистическая обработка – Вдовин В.М.; написания текста, редактирование – Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей – все соавторы.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Алтайского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.10.2024

Принята к печати 14.11.2024

Опубликована 20.12.2024

Momot A.P.^{1,2}, Vdovin V.M.¹, Shakhmatov I.I.¹

Comparative analysis of thrombotic safety by using tranexamic acid and a fibrin monomer during the antiplatelet or fibrinolytic therapy in experiment

¹Altai State Medical University,

40 Lenina Ave, Barnaul, 656038, Russian Federation;

²Altai Branch of FSBI «National Research Center for Hematology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

½ Lyapidevskogo Str, Barnaul, 656045, Russian Federation

Introduction. Severe blood loss often leads to death, and it is one of the leading complications of extensive trauma, major operations, and various combat wounds. Tranexamic acid is widely used for blood loss minimization; however, its safety issues have not been resolved yet. Also, the article considers the prospects of using fibrin monomer at low doses to control bleeding in terms of both efficacy and safety.

Aim. To compare the thrombotic safety of tranexamic acid and a fibrin monomer in antiaggregant- or streptokinase-induced coagulopathy in experiment.

Methods. The prothrombotic effect of intravenous administration of tranexamic acid (15 mg/kg) and fibrin monomer (0.25 mg/kg) was compared in two *in vivo* models of pharmacologically-induced coagulopathy caused by antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid 2.0 mg/kg in combination with clopidogrel 8.0 mg/kg) and streptokinase (150,000 IU/kg). Parameters of the hemostasis system, data of rotational thromboelastometry, and calibrated thrombography were studied.

Results. The administration of tranexamic acid during the antiaggregant therapy was accompanied by an increase in D-dimer, a marker of thrombinogenesis and fibrinolysis, while maintaining the blood clot density characteristics. When tranexamic acid was used together with streptokinase, the intensity of thrombin generation increased, and the blood clot formation accelerated. When tranexamic acid was replaced by fibrin monomer, no visible effect of fibrin monomer on the hemostasis parameters or the data of the integrated study methods was observed in either model of coagulopathy.

Conclusion. Tranexamic acid when administered systemically reduced wound blood loss and, thus, induced a hypercoagulation shift. The promising hemostatic drug, fibrin monomer, obtained from the blood plasma also reduced the blood loss when administered intravenously but did not cause signs of thrombotic danger. Thus, new data were obtained on the potential and safety of using fibrin monomer for the treatment of post-traumatic hemorrhage.

Keywords: coagulopathy model; thrombotic safety; tranexamic acid; fibrin monomer; streptokinase; antiplatelets; hemostatic effect

For citation: Momot A.P., Vdovin V.M., Shakhmatov I.I. Comparative analysis of thrombotic safety by using tranexamic acid and a fibrin monomer during the antiplatelet or fibrinolytic therapy in experiment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(4): 14–23. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.14-23

Author's contribution: concept and design of the study – Momot A.P., Vdovin V.M.; collection and processing of material – Vdovin V.M., Momot A.P., Shakhmatov I.I.; statistical processing – Vdovin V.M.; writing and editing the text – Momot A.P., Vdovin V.M., Shakhmatov I.I. Approval of the final version of the article – all co-authors.

For correspondence: Vjacheslav M. Vdovin, PhD, associate prof., 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 the authors:

Momot A.P., <https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>Vdovin V.M., <https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>Shakhmatov I.I., <https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>**Acknowledgments.** The work was supported by the ASMU.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 01.10.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Введение

Посттравматическая коагулопатия в настоящее время рассматривается в качестве основного звена патогенеза осложнений, развивающихся в следствии обширных травм, объемных хирургических вмешательств, всевозможных боевых повреждений и про-

чих неотложных состояний [1–3]. Кровотечение, которое возникает в результате повреждения тканей, может носить угрожающий для жизни характер и, зачастую, требует оказания неотложной специализированной помощи для предотвращения летального исхода [4].

Для минимизации манифестирующей кровопотери в клинической практике существуют подходы, включающие в себя использование как местных средств остановки кровотечения, так и ряда системных гемостатических средств, отличающихся друг от друга по механизму своего действия [2, 5]. Наряду с посттравматической коагулопатией нужно обратить отдельное внимание на геморрагический синдром, нередко возникающий на фоне применения препаратов антитромботической направленности [2, 6, 7].

В область наших научных интересов включены различные способы системного управления кровопотерей. Как уже было сказано выше, разнообразие гемостатиков системного действия, позволяют врачу находить индивидуальные подходы для купирования кровотечения. Наряду с учетом эффективности таких терапевтических приемов, в настоящее время все большее внимание специалистами уделяется вопросам безопасности их применения. Это связано с тем, что накоплены убедительные свидетельства событий, в виде тромботических осложнений, после применения ряда системных гемостатиков [2, 8, 9].

Более 15 лет назад нами была выдвинута гипотеза о наличии у препарата фибрин-мономера (ФМ), получаемого из плазмы крови, способности к минимизации посттравматической кровопотери. Экспериментальные исследования с экзогенно вводимым в кровоток ФМ подтвердили наши предположения как на моделях с интактными животными [10], так и на фоне коагулопатии, вызванной применением различных препаратов антитромботического действия [11], в условиях дозированной травмы печени. В недавних публикациях мы продемонстрировали гемостатические свойства ФМ, реализующиеся на фоне угнетения агрегационной функции тромбоцитов [12], а также при активации фибринолиза стрептокиназой [13]. При этом, эффективность ФМ была сопоставима с хорошо известным системным гемостатическим препаратом — транексамовой кислотой (ТК). Однако, в этих работах нами не был проведен анализ тромбобезопасности в принятых подходах.

Цель исследования — оценка тромбобезопасности применения транексамовой кислоты в сравнении с фибрин-мономером при индуцированной антиагрегантами или стрептокиназой коагулопатии в эксперименте.

Методика

В исследовании были использованы 100 здоровых кроликов (самцы) породы «Шиншилла», массой 3,0–4,5 кг. При помощи генератора случайных чисел из животных были сформированы 6 экспериментальных

выборок. На первых трех группах моделировалось угнетение агрегационной функций тромбоцитов, на остальных — активация фибринолиза стрептокиназой. До применения препаратов у всех животных получали кровь из краевой вены уха для оценки системы гемостаза.

Животным групп № 1 ($n=13$), № 2 ($n=22$) и № 3 ($n=13$) для моделирования коагулопатии, обусловленной угнетением агрегационной функции тромбоцитов, «рег ос» вводилась смесь растворенных в воде ацетилсалициловой кислоты в дозе 2,0 мг/кг (Тромбо АСС®, фирма «Ланнахер Хайльмитель ГмбХ», Австрия) и клопидогрела в дозе 8,0 мг/кг (Плавикс®, фирма «Санофи Винтроп Индустрия», Франция). Через один час производили введение препаратов в краевую вену уха (внутривенно, в/в): группе № 1 — раствор плацебо объемом 0,5 мл, содержащий 3,75 М раствор мочевины (соответствующий ее концентрации в растворе ФМ), группе № 2 — ТК в дозе 15 мг/кг (Транексам®, фирма ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) и группе № 3 — ФМ в дозе 0,25 мг/кг (ООО фирма «Технология-Стандарт», Россия, патент № 2522237, РФ; 2014). По истечении 1 часа от предшествующего введения у животных групп № 1 и № 3 и через 30 мин у группы № 2 производили повторный забор венозной крови. Как было установлено нами ранее, ФМ эффективен при его введении за 1 час до моделирования кровотечения [14]. Однако ТК, по данным производителя, вводят в системный кровоток за 20–30 мин до хирургического вмешательства для профилактики кровотечения (Инструкция по применению, ЛСР-001709/07). Эти обстоятельства и определили особенности описанного выше дизайна эксперимента.

В свою очередь, животным групп № 4 ($n=16$), № 5 ($n=12$) и № 6 ($n=24$) для активации фибринолитических реакций осуществляли в/в болюсное введение водного раствора стрептокиназы в дозе 150 000 МЕ/кг (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). По истечении 1 часа применяли следующие препараты: группе № 4 — раствор плацебо (0,5 мл), группе № 5 — ТК (15 мг/кг) и группе № 6 — ФМ (0,25 мг/кг). После этого через 30 мин у группы № 5 и 1 час — у групп № 4 и № 6 производили повторный забор венозной крови.

Все эксперименты выполнены слепым методом, при котором экспериментаторы не информировались к какой группе относятся животные и применяемых у них препаратов.

Одну часть отобранных образцов крови стабилизировали калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты для определения количества тромбоци-

тов, вторую — 0,11 М (3,8 %) раствором цитрата натрия (кровь и цитрат в соотношении 9:1) для изучения параметров системы гемостаза. Дальнейшее получение богатой или обедненной тромбоцитами плазмы выполняли по общепринятой методике.

В венозной крови определяли количество тромбоцитов на гематологическом анализаторе «Drew-3» («Drew Scientific Inc.», Великобритания-США), а также выполняли ротационную тромбоэластометрию (ТЭМ) на тромбоэластометре «ROTEM® Gamma» с набором реагентов «star-TEM®» («Pentapharm GmbH», Германия) в режиме «Natem». Оценивали показатели СТ (время коагуляции), угол α (альфа), CFT (время формирования сгустка), MCF (максимальная твердость сгустка) и A10 (плотность сгустка на 10 минуте). Агрегационную способность кровяных пластинок оценивали в обогащенной тромбоцитами плазме крови на агрегометре Chronolog 490-2D («CHRONO-LOG Corporation», США), с агонистом агрегации — аденозиндифосфатом (АДФ) в исходной концентрации 10 мкМ (фирма «Технология-Стандарт», Россия). В обедненной тромбоцитами плазме крови при помощи коагулометра «Thrombostat 2» («Behnk Elektronik», Германия) и наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт» проводили исследование активированного парциального тромбопластинного времени свертывания (АПТВ), концентрации фибриногена, а также активности антитромбина (АТ) на спектрофотометре «Photometer 5010 v5+» («Robert Riele GmbH Co & KG», Германия). АПТВ представляли в виде отношения, путем деления значения времени свертывания в опытном образце плазмы на значение времени свертывания в контрольном образце. Используя анализатор-рефлектометр «Nysocard Rader II» и тест-систему «Nysocard® D-Dimer» («Axis-Shield PoC AS», Норвегия), определяли уровень D-димера. Для оценки интенсивности тромбогенеза в образцах плазмы применяли калиброванную автоматизированную тромбографию по *H.C. Hemker* (2003) на планшетном флуориметре «Fluoroskan Ascent» с программным обеспечением «Thrombinoscope™ 3.0.0.26» («ThermoFisher SCIENTIFIC», Финляндия) и наборами реагентов FluCa-Kit, PPP-Reagent и Thrombin Calibrator («Thrombinoscope® bv», Нидерланды). Получали следующие показатели: Lagtime (время фазы инициации образования тромбина); ETP (эндогенный тромбоиновый потенциал); Peak thrombin (концентрация тромбина); ttPeak (время достижения пика (максимальной концентрации) тромбина) и V thrombin (скорость образования тромбина).

Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков выполнена при помощи критерия Шапиро—Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна—Уитни или W-критерий Вилкоксона. Статистическая значимость различий считалась при $p \leq 0,05$. Экспериментальные данные обрабатывались при помощи статистической программы MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Все полученные результаты отражены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Q): Me [Q25÷Q75].

Результаты

По результатам проведенного исследования у групп животных с № 1 по № 3 была продемонстрирована модель фармакологически обусловленной тромбоцитопатии (**табл. 1**). Последствием применения двойной антиагрегантной терапии, в указанных выборках, стало снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (в 4,5, 3,0 и 16,6 раза, соответственно), без изменения числа этих клеток. При этом, в группе плацебо (группа № 1) в двух случаях полностью прекращалась регистрация параметров ротационной тромбоэластометрии.

В случае применения гемостатиков системного действия — ТК в группе № 2 или ФМ — в группе № 3, на фоне действия антиагрегантов, четко прослеживались отличия в определяемых параметрах оценки системы гемостаза. В частности, в/в введение животным ТК сопровождалось кратным увеличением уровня известного маркера тромбогенеза и фибринолиза — D-димера (в 3,3 раза). При проведении ротационной тромбоэластометрии в этой группе не было зафиксировано случаев нарушения регистрации параметров данного метода, обусловленных влиянием антиагрегантов. Плотностные характеристики сгустка и время его формирования не отличались от исходных значений.

При замене ТК на ФМ (группа № 3) не наблюдалось протромбогенных признаков, в виде повышения уровня D-димера. Вместе с тем, при проведении тромбоэластометрии отмечалась гипокоагуляция, о чем свидетельствовало снижение плотностных характеристик сгустка (по данным угла α , MCF и A10) и увеличение времени его формирования (по данным CFT).

В следующих трёх группах животных (№ 4, № 5 и № 6) оценивалось состояние системы гемостаза после применения гемостатиков и плацебо на фоне активации фибринолитических реакций (**табл. 2**). Введение в системный кровоток стрептокиназы статистически значимо снижало содержание фибриногена (в 1,3–1,4 раза) во всех исследуемых выборках, что так-

же подтверждало воспроизведение экспериментальной модели. В группе плацебо (группа № 4), наряду с гипофибриногенемией, отмечалась гипокоагуляция при проведении тромбоэластометрии – в виде уменьшения плотностных характеристик сгустка (по параметрам угол α , MCF и A10) и увеличения времени его формирования (по параметрам CT и CFT).

Применение системных гемостатиков ТК и ФМ на фоне действия стрептокиназы имело отличие по достигаемым результатам. Так, введение ТК животным (группа № 5) сопровождалось увеличением пиковой концентрации тромбина (по показателю Peak thrombin в 1,3 раза) и скорости его формирования (по показателю V thrombin в 1,6 раза) – по данным автоматизированной тромбографии. Эти изменения сочетались с укорочением времени начала коагуляции (по параметру CT в 1,6 раза) при сохранении плотностных характеристик сгустка крови (по данным угла α , MCF и A10) при оценке тромбоэластограммы.

Системному введению ФМ (группа № 6) сопутствовало лишь умеренное снижение числа тромбоцитов в венозной крови.

Обсуждая приведенные выше данные можно обратить внимание на то, что транексамовая кислота входит в перечень широко используемых препаратов системного гемостатического действия для снижения кровопотери как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара [15]. В перечне показаний к ее применению относят кровотечения, связанные с тромбоцитопатией и/или тромбоцитопенией [16, 17], лекарственным тромболизисом [18], а также геморрагический синдром в острый период тяжелой травмы, в том числе, с активацией фибринолиза [2, 19].

Как известно, механизм терапевтического действия ТК во многом связан с ее конкурентной способностью угнетать лизин-связывающие домены в молекуле плазминогена, что препятствует его трансформации в плазмин на поверхности фибрина и ряда других белков [15]. Следствием этого, является смещение гемостатического равновесия в сторону гиперкоагуляции и тромбообразования. Таким образом, в случае использования ТК существует потенциальный риск возникновения тромботических осложнений [20]. Действительно, в ряде работ описаны случаи таких осложнений в ходе рандомизированных многоцентровых исследований, в том числе, посвященных посттравматической кровопотере [21, 22].

В настоящем сравнительном исследовании при воспроизведении двух вариантов фармакологически-обусловленной коагулопатии, были получены данные, отражающие отличия в последствиях введе-

ния ТК или ФМ на изменения в системе гемостаза. При этом, в материалах наших предшествующих публикаций было показано наличие высокой гемостатической активности как у ТК, так и у ФМ в модельных экспериментах с угнетением агрегационной функции тромбоцитов [12], а также при активации фибринолиза стрептокиназой [13]. В частности, кратность снижения объема посттравматической кровопотери, в зависимости от выбранной модели, при применении ТК оказалось равной 4,8-15,4 раза, а при использовании ФМ – 5,9-11,0 раза.

По современным представлениям, отсутствие кровотечений или тромбозов в условиях физиологической нормы у человека связано с поддержанием так называемого «гемостатического равновесия» или «гемостатического баланса» с участием ряда многокомпонентных систем, во многом, противостоящих друг другу [23]. С одной стороны, активация свертывания крови, наряду с угнетением, в той или иной мере, антикоагулянтных и фибринолитических реакций – известный путь к тромбозу, в то время как гипокоагуляция и гиперфибринолиз – ведущий причинный фактор кровотечений [24, 25]. Последнее продемонстрировано, в том числе, в нашем центре при изучении гемостатических реакций на протяжении физиологически протекающей беременности [26]. Иными словами, нарушение этого баланса в случае блокады фибринолитических реакций (так называемое «отключение фибринолиза») при травме, сепсисе, акушерских кровотечениях, в определенных условиях, сопровождается развитием коагулопатии тромботического фенотипа [20, 27].

Исходя из текущего анализа, представленного в данной статье, можно видеть, что результативность ТК, в наших экспериментах, может быть объяснена смещением гемостатического равновесия в сторону потенциального тромбообразования. Так, в модели с использованием антиагрегантов мы наблюдали многократное увеличение уровня D-димера, который относится к классическим маркерам активации свертывания крови [28]. С другой стороны, ингибирование транексамовой кислотой, предварительно стимулированного фибринолиза с помощью стрептокиназы, также сопровождалось проявлением предтромбоза в виде увеличения пиковой концентрации и скорости образования тромбина, а также ускорения образования сгустка фибрина по данным тромбоэластометрии.

В отличие от ТК, препарат ФМ способствовал уменьшению посттравматической кровопотери без повышения гемостатического потенциала. При этом, на модели с использованием антиагрегантов после применения ФМ, как и в группе с плацебо, был отмечен

Таблица 1/Table 1

Результаты оценки системы гемостаза у животных в группах на фоне действия антиагрегантов

Evaluation results of animal's hemostasis system in groups on the background of antiaggregants action

Показатели Indicators	Группа № 1/Group # 1		Группа № 2/Group # 2		Группа № 3/Group # 3	
	до ААГ и плацебо/be- fore AGG and placebo (1a)	после ААГ и плацебо/ after AGG and placebo (1b)	до ААГ и ТК/ before AGG and TXA _(2a)	после ААГ и ТК/ after AGG and TXA _(2b)	до ААГ и ФМ/ before AGG and FM _(3a)	после ААГ и ФМ/ after AGG and FM _(3b)
Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л Platelet count, ×10 ⁹ /l	438,0 [419,0÷484,0]	466,0 [412,0÷515,0] $p_{1a-1b}=0,153$	433,5 [373,0÷532,0]*	427,5 [356,3÷491,0]* $p_{2a-2b}=0,189$	476,0 [419,0÷518,0]	426,0 [405,0÷557,0] $p_{3a-3b}=0,570$
АДФ-индуцирован- ная агрегация, % ADP-induced aggregation, %	20,1 [18,4÷45,9]*	4,5 [0,6÷7,0] * $p_{1a-1b}=0,001$ Δ -77,6 %	24,0 [19,0÷46,5]*	8,0 [4,9÷10,1]* $p_{2a-2b}=0,000001$ Δ -66,7 %	19,9 [13,3÷20,1]	1,2 [1,0÷2,0]* $p_{3a-3b}=0,001$ Δ -94,0 %
АПТВ, отношение	1,1 [0,9÷1,1]*	1,1 [0,9÷1,1]* $p_{1a-1b}=0,110$	0,9 [0,8÷1,1]	0,9 [0,8÷1,0] $p_{2a-2b}=0,287$	1,0 [0,9÷1,0]	0,9 [0,9÷1,0] $p_{3a-3b}=0,839$
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	100,0 [100,0÷175,0]*	100,0 [100,0÷200,0]* $p_{1a-1b}=0,180$	300,0 [200,0÷400,0]	1000,0 [525,0÷1350,0] $p_{2a-2b}=0,010$ Δ +233,3 %	150,0 [100,0÷275,0]*	175,0 [100,0÷300,0]* $p_{3a-3b}=0,463$
Антитромбин, % Antithrombin, %	100,0 [99,4÷102,0]*	102,0 [101,0÷105,0] $p_{1a-1b}=0,374$	101,0 [96,8÷102,0]	102,0 [100,0÷103,0]* $p_{2a-2b}=0,307$	102,9 [99,6÷105,0]	101,1 [96,8÷104,8] $p_{3a-3b}=0,067$
Результаты ротационной тромбоэластометрии / Results of rotational thromboelastometry						
СТ, с CT, s	508,0 [391,0÷892,5]	642,0 [140,0÷1190,0] (н.с. в 2 случаях) $p_{1a-1b}=0,616$	673,0 [484,5÷784,0]	587,0 [386,0÷854,0] $p_{2a-2b}=0,384$	431,5 [246,0÷962,8]*	828,0 [452,5÷1154,0] $p_{3a-3b}=0,221$
Угол α, град. angle α, gr.	70,0 [50,0÷78,0]*	62,0 [44,0÷73,0] (н.с. в 2 случаях) $p_{1a-1b}=0,813$	54,0 [45,0÷64,5]	58,0 [43,0÷61,0] $p_{2a-2b}=0,902$	72,0 [45,8÷76,8]*	46,0 [39,5÷64,0] $p_{3a-3b}=0,017$ Δ -36,1 %
CFT, с CFT, s	152,5 [112,5÷326,3]*	233,0 [116,0÷315,0]* (н.с. в 2 случаях) $p_{1a-1b}=0,999$	217,0 [152,0÷298,0]	238,0 [183,3÷336,8] $p_{2a-2b}=0,267$	166,5 [111,0÷273,5]	276,0 [147,8÷346,5] $p_{3a-3b}=0,029$ Δ +65,8 %
MCF, мм MCF, mm	54,0 [51,5÷65,0]	50,0 [46,0÷61,0] (н.с. в 2 случаях) $p_{1a-1b}=0,156$	61,0 [55,0÷70,0]	64,0 [58,0÷71,0] $p_{2a-2b}=0,342$	63,0 [58,0÷66,3]	54,5 [50,5÷62,3] $p_{3a-3b}=0,079$
A10, мм A10, mm	42,0 [34,0÷64,5]	39,0 [35,0÷52,0] (н.с. в 2 случаях) $p_{1a-1b}=0,240$	46,0 [37,0÷56,5]	48,0 [35,0÷56,5] $p_{2a-2b}=0,925$	56,0 [41,5÷60,0]	40,5 [34,8÷49,0] $p_{3a-3b}=0,041$ Δ -27,7 %

Примечание. ААГ – антиагреганты; н.с. – нет свертывания. Здесь и в табл. 2: ТК – транексамовая кислота; ФМ – фибрин-мономер; при-
знаки, не подчиняющиеся нормальному распределению, обозначены – *; p – уровень статистической значимости различий сравнивае-
мых показателей; Δ – статистически значимая разница изучаемого показателя.

Note. AAG – antiaggregants; n.s. – no clotting. Here and in Table 2: TXA – tranexamic acid; FM – fibrin monomer; signs not obeying the normal distribu-
tion are marked with – *; p – statistical significance level of the compared indicators differences; Δ – statistically significant difference of the studied indicator.

Таблица 2/Table 2

Результаты оценки системы гемостаза у животных в группах на фоне действия стрептокиназы

Evaluation results of animal's hemostasis system in groups on the background of streptokinase action

Показатели Indicators	Группа № 4/Group # 4		Группа № 5/Group # 5		Группа № 6/Group # 6	
	до СК и плацебо /before SK and placebo ^(4a)	после СК и плацебо/after SK and placebo ^(4b)	до СК и ТК / before SK and TA ^(5a)	после СК и ТК / after SK and TA ^(5b)	до СК и ФМ / before SK and FM ^(6a)	после СК и ФМ /after SK and FM ^(6b)
Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л Platelet count, ×10 ⁹ /l	365,0 [317,0÷454,0]*	335,0 [305,0÷419,5]* $p_{4a-4b}=0,075$	380,0 [297,5÷417,8]	333,0 [294,0÷381,5]* $p_{5a-5b}=0,784$	458,5 [377,0÷510,3]	388,0 [317,0÷445,0] $p_{6a-6b}=0,018$ $\Delta -15,4 \%$
АПТВ, отношение APPT, ratio	1,1 [0,9÷1,1]	1,0 [1,0÷1,0]* $p_{4a-4b}=0,730$	1,0 [0,8÷1,2]	1,1 [1,1÷1,2] $p_{5a-5b}=0,177$	1,1 [1,0÷1,2]	1,1 [0,9÷1,2] $p_{6a-6b}=0,889$
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	3,0 [2,4÷3,2]	2,1 [1,9÷2,8] $p_{4a-4b}=0,0003$ $\Delta -30,0 \%$	2,7 [2,3÷2,9]	1,9 [1,6÷2,1] $p_{5a-5b}=0,002$ $\Delta -29,6 \%$	3,0 [2,1÷3,6]	2,3 [1,8÷3,0] $p_{6a-6b}=0,003$ $\Delta -23,3 \%$
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	100,0 [100,0÷175,0]*	100,0 [100,0÷200,0]* $p_{4a-4b}=0,500$	100,0 [100,0÷100,0]*	100,0 [100,0÷125,0]* $p_{5a-5b}=0,201$	100,0 [100,0÷200,0]*	100,0 [100,0÷200,0]* $p_{6a-6b}=0,675$
Антитромбин, % Antithrombin, %	102,0 [100,5÷107,3]	101,5 [96,8÷104,5] $p_{4a-4b}=0,184$	109,6 [107,0÷112,3]	106,3 [98,8÷108,8] $p_{5a-5b}=0,010$ $\Delta -3,0 \%$	100,0 [99,0÷107,8]*	100,5 [96,0÷107,3] $p_{6a-6b}=0,184$
Результаты калиброванной автоматизированной тромбографии Results of calibrated automated thrombography						
Lagtime, мин Lagtime, min	2,1 [2,1÷2,3]	2,3 [2,2÷2,3] $p_{4a-4b}=0,108$	2,0 [1,8÷2,1]	2,0 [1,8÷2,0]* $p_{5a-5b}=0,345$	2,0 [1,9÷2,0]	1,8 [1,7÷2,0] $p_{6a-6b}=0,584$
ETP, нмоль×мин ETP, nmol×min	454,2 [431,5–461,6]	409,8 [390,2–426,9]* $p_{4a-4b}=0,237$	457,5 [420,3÷511,3]	504,2 [450,9÷550,7] $p_{5a-5b}=0,114$	415,4 [280,7÷466,1]	413,5 [285,9÷472,6] $p_{6a-6b}=0,463$
Peak thrombin, нмоль/л Peak thrombin, nmol/l	75,3 [65,9÷78,8]	65,4 [63,7÷74,1] $p_{4a-4b}=0,398$	85,7 [64,1÷103,6]	109,6 [86,6÷120,3] $p_{5a-5b}=0,021$ $\Delta +21,8 \%$	67,8 [66,1÷81,2]	81,7 [63,1÷94,5] $p_{6a-6b}=0,917$
ttPeak, мин ttPeak, min	5,7 [5,3÷5,8]	6,0 [5,4÷6,0]* $p_{4a-4b}=0,866$	5,0 [4,7÷5,3]	4,8 [4,3÷5,3] $p_{5a-5b}=0,234$	5,0 [4,4÷5,3]	4,8 [4,3÷5,2] $p_{6a-6b}=0,893$
V thrombin, нмоль/мин V thrombin, nmol/min	22,6 [20,4÷23,6]	22,0 [19,3÷23,7] $p_{4a-4b}=0,735$	24,5 [17,6÷39,6]*	40,0 [27,2÷49,1] $p_{5a-5b}=0,033$ $\Delta +63,3 \%$	22,4 [19,2÷32,1]	26,6 [20,9÷36,2] $p_{6a-6b}=0,917$
Результаты ротационной тромбоэластометрии Results of rotational thromboelastometry						
СТ, с CT, s	457,5 [351,5÷571,0]	617,5 [368,3÷819,0]* $p_{4a-4b}=0,023$ $\Delta +34,9 \%$	862,5 [754,3÷895,3]	531,0 [386,0÷800,0] $p_{5a-5b}=0,020$ $\Delta -38,4 \%$	547,0 [296,0÷815,5]*	507,5 [410,3÷696,8] $p_{6a-6b}=0,670$

Продолжение табл. 2 см. на стр. 21.

Показатели Indicators	Группа № 4/Group # 4		Группа № 5/Group # 5		Группа № 6/Group # 6	
	до СК и плацебо /before SK and placebo _(4a)	после СК и плацебо/after SK and placebo _(4b)	до СК и ТК / before SK and TA _(5a)	после СК и ТК / after SK and TA _(5b)	до СК и ФМ / before SK and FM _(6a)	после СК и ФМ /after SK and FM _(6b)
Угол α, град. angle α, gr.	55,0 [43,8÷60,3]	41,0 [28,0÷56,5] $p_{4a-4b}=0,016$ $\Delta -25,5 \%$	45,5 [42,5÷48,5]*	46,5 [42,8÷49,5] $p_{5a-5b}=0,689$	54,5 [42,0÷66,5]	58,0 [45,0÷62,5] $p_{6a-6b}=0,273$
CFT, с CFT, s	268,5 [169,8÷293,8]*	384,0 [219,8÷480,0] $p_{4a-4b}=0,098$	284,0 [247,5÷314,0]	268,5 [236,5÷331,3] $p_{5a-5b}=0,969$	203,0 [143,5÷334,0]*	203,0 [145,8÷280,3]* $p_{6a-6b}=0,277$
MCF, мм MCF, mm	58,0 [51,5÷63,8]	35,0 [26,0÷50,3] $p_{1a-1b}=0,016$ $\Delta -39,7 \%$	51,0 [49,5÷54,0]	52,0 [47,3÷55,3] $p_{5a-5b}=0,936$	52,0 [48,5÷63,5]	52,0 [44,0÷62,5]* $p_{6a-6b}=0,067$
A10, мм A10, mm	43,0 [33,3÷49,5]	26,5 [22,3÷37,5] $p_{4a-4b}=0,016$ $\Delta -38,4 \%$	36,0 [33,8÷37,5]*	36,5 [31,0÷40,0] $p_{5a-5b}=0,845$	41,5 [32,3÷52,0]	41,0 [30,0÷52,0] $p_{6a-6b}=0,061$

Примечание. СК – стрептокиназа.

Note. SK – streptokinase.

гипокоагуляционный сдвиг (по данным тромбоэластометрии), при отсутствии увеличения уровня D-димера. В случае же использования ФМ на модели с активацией фибринолиза, наблюдалось умеренное снижение числа тромбоцитов при сохранении показателей тромбоэластометрии и нормальном уровне D-димера. По всей видимости, роль тромбоцитов имеет определенное значение при реализации эффектов ФМ, в отличие от ТК [29]. Эти экспериментальные данные, вероятно, смогут помочь в дальнейшем при расшифровке механизмов действия низких доз ФМ в клеточно-опосредованном и независимом от тромбина пути остановки кровотечения.

Стоит отдельно обратить внимание на то, что в предыдущих публикациях мы у интактных животных, с системным введением экзогенного ФМ в дозах ниже 0,5 мг/кг, не наблюдали никакого ответа на этот гемостатик, как на параметры коагулограммы, так и на данные интегральных методов исследования – ротационной тромбоэластометрии и калиброванной тромбографии [10, 30].

Заключение

На двух экспериментальных моделях – угнетения агрегационной функции тромбоцитов и активации фибринолиза стрептокиназой, был проведен сравнительный анализ влияния ТК и ФМ на параметры системы гемостаза, а также способность управ-

ления посттравматической кровопотерей. Системное применение препарата ФМ в дозе 0,25 мг/кг, сопровождающееся минимизацией кровопотери, не приводило к появлению признаков тромбогенности, связанных со смещением гемостатического потенциала.

Со своей стороны, ТК, как и в случае с ФМ, также многократно уменьшала раневую кровопотерю, ограничивая фибринолиз, на фоне формирования гиперкоагуляционного сдвига, документируемого увеличением интенсивности тромбоиногенеза и нарастанием уровня D-димера.

Анализ тромбобезопасности, приведенный в настоящей статье, дополнил ряд полученных нами ранее сведений по перспективности использования низких доз нового препарата из плазмы крови – фибрин-мономера, для управления посттравматической кровопотерей, в том числе на фоне фармакологически-обусловленной коагулопатии.

Литература

(п.п. 1-4; 7-9; 15; 17; 19; 21-23; 25; 27 см. References)

- Мельник А.А. Механизм действия гемостатических лекарственных препаратов. *Новости медицины и фармации*. 2017; 622(10). Available at: https://www.mif-ua.com/archive/article_print/45090
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 2(4): 2-52.

10. 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. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190101>
11. Момот А.П., Вдовин В.М., Момот Д.А., Орехов Д.А., Шахматов И.И. Новые возможности снижения кровопотери при системном введении низкой дозы фибринмономера. *Клиническая физиология кровообращения*. 2019; 16(4): 267-73. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2019-16-4-267-273>
12. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстоколов И.Г., Лычева 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. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-36-42>
13. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Красюкова В.О., Шахматов И.И., Лычева Н.А. и др. Минимизация посттравматического кровотечения при тромболитической терапии путем системного введения фибрин-мономера в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020; 24(1): 78-86. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-78-86>
14. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстоколов 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): 257-63. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-257>
16. Чучалина А.Г., Хохлова А.Л., ред. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)*. Выпуск XVIII. М.: Видокс; 2017.
18. Кулеш А.А., Демин Д.А. Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога. *Медицинский совет*. 2022; 16(21): 175-83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183>
20. Момот А.П. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В кн.: Рукавицына О.А., Игнатъева С.В., ред. *Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика. Национальное руководство*. М.: ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2024: 451-86.
24. Литвинов Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94(5): 711-8.
26. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Елыкомов В.А., Семёнова Н.А., Момот Д.А., Белозёров Д.Е. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности. *Доктор.Ру. Гематология*. 2016; 122(5): 21-8. <https://doi.org/10.18411/d-2016-059>
28. *Современные методы распознавания состояния тромботической готовности*. Под ред. Момот А.П. Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета; 2011.
29. Вдовин В.М., Сузопов Е.В., Шахматов И.И., Бобров И.П., Орехов Д.А., Долгатов А.Ю. и др. 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): 155-64. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.17>
30. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Бобров И.П., Момот Д.А., Шахматов И.И. и др. Влияние экзогенного фибрин-мономера на гемостатический потенциал и образование фибрина в области дозированной травмы печени в эксперименте. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(9): 1132-43. <https://doi.org/10.31857/S0869813920070092>

References

1. Moore E.E., Moore H.B., Kornblith L.Z., Neal M.D., Hoffman M., Mutch N.J., et al Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 30. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00264-3>
2. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 13. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00241-z>
3. Karkouki K., Wijesundera D.N., Yau T.M., Beattie W.S., Abdelnaem E., McCluskey S.A., et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004; 44(10): 1453-62. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04144.x>
4. Rossaint R., Afshari A., Bouillon B., Cerny V., Cimpoesu D., Curryet N., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit. Care*. 2023; 27(1): 80. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>
5. Mel'nik A.A. Mechanism of hemostatic drugs action. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2017; 622(10). Available at: https://www.mif-ua.com/archive/article_print/45090 (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. Ageno W., Donadini M. Breadth of complications of long-term oral anticoagulant care. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30(1): 432-8. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.432>
8. Ehrlich H.J., Henzl M.J., Gomperts E.D. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*. 2002; 8(2): 83-90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2002.00532.x>
9. Rajpurkar M., Croteau S.E., Boggio L., Cooper D.L. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC). *J Blood Med*. 2019; 10: 335-40. <https://doi.org/10.2147/JBM.S219573>
10. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстоколов И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., et al. Systemic hemostatic and prothrombotic effects of fibrin monomer in the experiment with dosed injury of the liver. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2019; 39(1): 6-12. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190101>. (in Russian)
11. Момот А.П., Вдовин В.М., Момот Д.А., Орехов Д.А., Шахматов И.И. New opportunities to reduce blood loss with systemic administration of low-dose fibrin monomer. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2019; 16(4): 267-73. (in Russian). <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2019-16-4-267-273>
12. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстоколов И.Г., Лычева Н.А., Шевченко В.О., et al. Experimental study of systemic hemostatic effects of fibrin monomer in inhibition of platelet aggregation function. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2020; 19(1): 36-42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-36-42> (in Russian)

13. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Krasnyukova V.O., Shakhmatov I. I., Lycheva N.A., et al. Posttraumatic bleeding reduction by systemic administration of fibrin monomer in thrombolytic therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020; 24(1): 78-86. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-1-78-86> (In Russian)
14. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Tolstokorov I.G., Shevchenko V.O., Krasnyukova V.O., et al. Time-dependent systemic hemostatic effects of fibrin monomer in controlled liver injury in the experiment. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 100(2): 257-63. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-257> (in Russian)
15. Tengborn L., Blombäck M., Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival. *Thromb. Res*. 2015; 135(2): 231-42. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.012>
16. Chuchalina A.G., Hohlova A.L., eds. *Federal Drug Utilization Guidelines (formulary system). Release XVIII. [Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema)]*. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russian)
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): 538-47. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.1560>
18. Kulesh A.A., Demin D.A. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist. *Meditsinskiy Sovet*. 2022; 16(21): 175-83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183> (In Russian)
19. Levy J.H., Koster A., Quinones Q.J., Milling T.J., Key N.S. Antifibrinolytic therapy and perioperative considerations. *Anesthesiology*. 2018; 128(3): 657-70. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001997>
20. Momot A.P. Disseminated intravascular coagulation syndrome. In: Rukavitsyna O.A., Ignat'eva S.V., eds. *Hemostasis system. Theoretical foundations and clinical practice. National guidelines. [Sistema gemostaza. Teoreticheskie osnovy i klinicheskaya praktika. Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: Publishing Group Ltd. "GEOTAR-Media"; 2024: 451-86. (in Russian)
21. Patel P.A., Wyrobek J.A., Butwick A.J., Pivalizza E.G., Hare G.M.T., Mazer C.D., et al. Update on applications and limitations of perioperative tranexamic acid. *Anesthesia & Analgesia*. 2022; 135(3): 460-73. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006039>
22. Ker K., Edwards P., Perel P., Shakur H., Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e3054. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3054>
23. Hulshof A.M. *Innovative applications of global assays of hemostasis*. Maastricht University; 2023. <https://doi.org/10.26481/dis.20231215ah>
24. Litvinov R.I. Molecular mechanisms and clinical significance of fibrinolysis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94(5): 711-8. (in Russian)
25. Helms J., Iba T., Connors J.M., Gando S., Levi M., Meziani F., Levy J.H. How to manage coagulopathies in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2023; 49(3): 273-90. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-06980-6>
26. Momot A.P., Kudinova I.Yu., Elykomov V.A., Semenova N.A., Momot D.A., Belozero D.E. Role of blood fibrinolytic activity in the prevention of thrombosis in physiologic pregnancy. *Doktor.Ru. Gematologiya*. 2016; 122(5): 21-8. <https://doi.org/10.18411/d-2016-059> (in Russian)
27. Moore H.B., Moore E.E., Neal M.D., Sheppard F.R., Kornblith L.Z., Draxler D.F., et al. Fibrinolysis shutdown in trauma: historical review and clinical implications. *Anesthesia & Analgesia*. 2019; 129(3): 762-73. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004234>
28. *Modern methods of recognizing the state of thrombotic readiness. [Sovremennyye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti]*. Ed. Momot A.P. Barnaul: Publ. of Altai State University; 2011. (in Russian)
29. Vdovin V.M., Suzopov E.V., Shakhmatov I.I., Bobrov I.P., Orekhov D.A., Dolgatov A.Yu., et al. 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): 155-64. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.4.17> (in Russian)
30. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Bobrov I.P., Momot D.A., Shakhmatov I.I., et al. Influence of exogenous fibrin monomer on hemostatic potential and formation of fibrin in the area of dosed liver injury in experiment. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2020; 106(9): 1132-43. <https://doi.org/10.31857/S0869813920070092> (in Russian)

Сведения об авторах:

Момот Андрей Павлович, доктор мед. наук, проф., ст. науч. сотр. Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; проф. каф. сестринского дела ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, e-mail: xyzan@yandex.ru;
Вдовин Вячеслав Михайлович, канд. мед. наук, доцент, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, e-mail: erytrab@gmail.com;
Шахматов Игорь Ильич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, e-mail: iish59@yandex.ru