

ФОРМИРОВАНИЕ ПРИЗНАКОВ СОСТОЯНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ ПО МЕРЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.М. Вдовин, Ю.А. Бондарчук, С.В. Москаленко
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия*

Цель: оценить влияние однократной интенсивной физической нагрузки различной продолжительности на состояние системы гемостаза, микроциркуляторного русла и эндотелия крыс. **Материалы и методы.** Исследовали показатели системы гемостаза и микроциркуляторного русла у 60 половозрелых самцов белых крыс линии Wistar после 4- и 8-часовой физической нагрузки в виде навязанного бега в тредбане. **Результаты.** Показано, что 4-часовая нагрузка вызывает повышение агрегационной функции тромбоцитов при увеличении их количества, гиперкоагуляцию на фоне снижения антикоагулянтной активности плазмы крови. 8-часовая нагрузка усиливает негативные сдвиги, выявленные ранее. Так, отмечается повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, снижение количества фибриногена и тромбоцитов в крови, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, развитие эндотелиальной дисфункции и застойных явлений в зоне микроциркуляции. **Заключение.** Увеличение продолжительности стрессорного воздействия в виде навязанной физической нагрузки с 4 до 8 часов приводит к нарастанию выраженности признаков развития состояния тромботической готовности.

Ключевые слова: физическая нагрузка, состояние тромботической готовности, гемостаз, микроциркуляторное русло, эндотелий.

Введение. Физическая нагрузка представляет собой наиболее распространенное стрессорное воздействие на человека, которое при регулярном и умеренном действии может повышать устойчивость организма за счет перекрестной адаптации [7]. Однако высокая интенсивность и продолжительность физической нагрузки может вызывать нарушения работы различных органов и систем, приводя к развитию дистресса [4, 7]. Актуальным также является исследование влияния продолжительной физической нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы, играющей важнейшее значение в адаптационных реакциях организма [14]. Известно, что интенсивные физические нагрузки связаны с повышением риска развития внезапной сердечной смерти у подготовленных спортсменов и нетренированных людей [6, 7, 16].

Система гемостаза может реагировать на действия сверхпороговых стрессоров различной природы развитием патологических сдви-

гов своих показателей, приводя к формированию состояния тромботической готовности [4, 10, 13].

Термин «состояние тромботической готовности» подразумевает нарушения функционирования не только системы гемостаза, но и микроциркуляторного русла, а также состояния эндотелия сосудов [2, 3, 9, 10], формируя тем самым совокупность всех элементов триады Вирхова [2, 19]. Таким образом, комплексное изучение этих элементов и исследование их вклада в увеличение риска тромбообразования при повышении продолжительности физической тренировки является актуальной задачей.

Цель: оценить влияние однократной интенсивной физической нагрузки различной продолжительности на состояние системы гемостаза, микроциркуляторного русла и эндотелия крыс.

Материалы и методы. Объектом нашего исследования стали 60 самцов белых крыс

линии Wistar, масса животных: 220 ± 20 г. Все крысы делились на три группы (интактная и две экспериментальные по 20 крыс в каждой).

Животные содержались согласно международным рекомендациям проведения исследований с использованием животных по правилам GLP. Исследования над животными проводились согласно Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Для моделирования однократной физической нагрузки использовался тредбан. Навязанный бег у животных первой и второй экспериментальных групп в течение 4 и 8 часов в тредбане со скоростью 6–8 м/мин моделировал 4- и 8-часовую физическую тренировку. По данным литературы такая нагрузка является близкой к максимальной [7].

По завершении экспериментального воздействия у крыс *in vivo* производилось исследование микроциркуляторного русла с помощью компьютерной обработки записи лазерной доплеровской флоуметрии с изучением амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока при помощи прибора ЛАКК-02 (НПО «Лазма», Россия) [18]. В рамках исследования микроциркуляции у крыс определялись колебания в частотном диапазоне 0,0095–0,02 Гц, вызванные функционированием эндотелия и выработкой им оксида азота (NO), что было использовано нами для оценки функции эндотелия.

Стабилизированную цитратом натрия кровь использовали для исследования состояния системы свертывания крови методом тромбоэластометрия на приборе Rotem (Pentapharm GmbH, Германия) в режиме Natem при добавлении к ней активатора свертывания (0,2 М кальция хлорида) и для определения количества тромбоцитов и гематокрита при помощи гематологического анализатора Drew 3 (США). Для оценки агрегационной функции тромбоцитов на агрегометре «Биола» (ООО НПФ «Биола», Россия) использовали богатую тромбоцитами плазму крови. Для изучения звеньев коагуляционного гемостаза, антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы использовали лишенную тромбоцитов плазму крови [1]. Для проведения стандартных тестов коагулограммы использовался коагулометр «Минилаб» (Россия) с использованием реагентов компании «Технология-Стандарт», Россия.

Исследуемые показатели сравнивали с показателями интактных животных, которые не подвергались стрессорному воздействию. Полученные показатели представлены в таблице в виде (Me [25–75 %]), Me – медиана в выборочной совокупности; [25–75 %] – 25-й, 75-й перцентили. Так как изучаемые признаки не подчинялись нормальному распределению, для изучения статистической значимости применялся непараметрический метод обработки экспериментальных результатов U-критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным, представленным в таблице, видно, что 4-часовая физическая тренировка у крыс приводила к частичной активации системы свертывания крови, ускоряя наступление фазы инициации, исходя из выявленного укорочения времени коагуляции (СТ) на тромбоэластограмме на 25 % ($p = 0,031$) по сравнению с интактной группой. Повышение показателя «угол α » на 6 % ($p = 0,019$) у крыс после 4-часовой нагрузки свидетельствовало об активации фазы усиления свертывания и характеризовалось «тромбиновым взрывом» [9, 17].

У экспериментальных животных 4-часовая нагрузка вызывала повышение агрегационной функции тромбоцитов на 34 % ($p < 0,001$) на фоне увеличения их количества на 8 % ($p < 0,001$). У крыс регистрировалось повышение на тромбоэластограмме показателя максимальной твердости сгустка (MCF) на 9 % ($p = 0,006$), что вместе с уменьшением времени коагуляции (СТ) свидетельствовало о развитии гиперкоагуляции, повышении количества тромбоцитов.

Уменьшение антикоагулянтного потенциала плазмы крови на 20 % ($p < 0,001$), зафиксированное у экспериментальных животных после 4-часовой нагрузки, способствовало повышению риска тромбообразования и появлению признаков развития состояния тромботической готовности. В совокупности с отмеченными гиперкоагуляционными сдвигами снижение антикоагулянтной функции крови приводило к повышению концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов на 51 % ($p = 0,003$) по сравнению с показателями интактных животных.

После 4-часовой нагрузки у крыс со стороны микроциркуляторного русла отмечалось нарушение активных механизмов регуляции

(снижение вазомоторных волн на 44 % ($p = 0,018$)), что являлось следствием повышения миогенной активности и активации симпатoadrenalовой системы [5]. Таким образом, увеличение гематокрита и вязкости крови на

микроциркуляторном уровне приводило к ухудшению перфузии тканей и органов [12].

При увеличении продолжительности физической нагрузки с 4 до 8 часов у второй экспериментальной группы отмечалась даль-

Состояние системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс
по итогу однократной 4- и 8-часовой физической нагрузки
The homeostasis system and microvasculature in rats after a 4-hour and 8-hour physical exercise

Показатели Parameter	Интактные крысы Intact rats (n = 20)	Физическая нагрузка, 4 часа Physical exercise, 4 hours (n = 20)	Физическая нагрузка, 8 часов Physical exercise, 8 hours (n = 20)
СТ, с Coagulation time, s	193,0 [167,3–206,3]	144,0 [102,8–188,8] $p = 0,031$ ($\Delta - 25$ %)	143,0 [114,0–163,0] $p = 0,002$ ($\Delta - 26$ %)
CFT, с Clot formation time, s	76,0 [64,3–106,5]	62,0 [42,5–78,8] $p = 0,067$	59,5 [52,5–67,8] $p = 0,028$ ($\Delta - 22$ %)
Угол α α angle	73,0 [68,5–77,0]	77,5 [74,3–81,0] $p = 0,019$ ($\Delta + 6$ %)	80,0 [79,5–82,0] $p < 0,001$ ($\Delta + 10$ %)
MCF, мм Maximum clot firmness, mm	68,0 [62,0–70,8]	74,0 [70,5–76,8] $p = 0,006$ ($\Delta + 9$ %)	60,5 [59,0–65,3] $p = 0,018$ ($\Delta - 11$ %)
ML, % Maximum lysis, %	4,0 [1,0–6,0]	9,5 [0,3–20,8] $p = 0,482$	0,0 [0,0–1,0] $p = 0,013$ ($\Delta - 100$ %)
Тромбоциты, 10^9 /л Thrombocytes, 10^9 /l	569,5 [562,0–572,5]	613,0 [603,5–635,0] $p < 0,001$ ($\Delta + 8$ %)	433,5 [386,0–502,3] $p = 0,003$ ($\Delta - 24$ %)
АДФ-агрегация, макс. значения ATP aggregation, max	29,0 [28,5–29,6]	8,8 [35,5–42,5] $p < 0,001$ ($\Delta + 34$ %)	73,8 [65,3–80,7] $p < 0,001$ ($\Delta + 155$ %)
РФМК, мг/100 мл Soluble fibrin monomer complexes, mg/100 ml	3,5 [3,5–3,8]	5,3 [4,1–6,3] $p = 0,003$ ($\Delta + 51$ %)	11,5 [9,3–12,5] $p < 0,001$ ($\Delta + 229$ %)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	2,2 [1,9–2,7]	1,9 [1,7–2,1] $p = 0,174$	1,3 [1,1–1,6] $p < 0,001$ ($\Delta - 41$ %)
АТ III, % Antithrombin III, %	95,7 [94,7–97,3]	76,4 [71,5–78,9] $p < 0,001$ ($\Delta - 20$ %)	57,8 [48,9–73,9] $p < 0,001$ ($\Delta - 40$ %)
Спонтанный фибринолиз, м Spontaneous fibrinolysis, m	530,0 [506,3–560,2]	557,5 [546,3–598,8] $p = 0,064$	742,5 [726,3–773,8] $p < 0,001$ ($\Delta + 40$ %)
Гематокрит, % Hematocrit, %	35,1 [34,6–36,8]	36,6 [35,9–37,0] $p = 0,041$ ($\Delta + 4$ %)	39,4 [38,2–40,5] $p < 0,001$ ($\Delta + 12$ %)
Показатель микроциркуляции, пер. ед. Microcirculation index, perfusion units	6,9 [5,8–8,8]	8,1 [5,8–11,0] $p = 0,774$	3,9 [3,6–5,0] $p < 0,001$ ($\Delta - 43$ %)
Эндотелиальные волны, пер. ед. Endothelial activity, perfusion units	11,4 [7,7–18,9]	9,1 [7,3–10,9] $p = 0,235$	5,3 [4,0–7,1] $p = 0,031$ ($\Delta - 53$ %)
Вазомоторные волны, пер. ед. Vasomotor waves, perfusion units	11,6 [6,3–17,5]	6,5 [3,5–7,2] $p = 0,018$ ($\Delta - 44$ %)	4,2 [3,3–5,3] $p = 0,003$ ($\Delta - 64$ %)
Дыхательные волны, пер. ед. Respiratory waves, perfusion units	5,5 [2,8–7,0]	4,0 [1,7–5,2] $p = 0,086$	7,4 [6,7–9,2] $p = 0,007$ ($\Delta + 35$ %)
Пульсовые волны, пер. ед. Pulse waves, perfusion units	3,3 [1,1–4,0]	2,2 [1,7–3,1] $p = 0,628$	1,1 [0,9–1,2] $p = 0,035$ ($\Delta - 77$ %)

Примечание: n – число наблюдений. Δ – статистически значимая разница экспериментальной группы с интактными животными при $p < 0,05$; p – уровень значимости различий экспериментальной группы с интактными животными. СТ – время коагуляции; CFT – время формирования сгустка; MCF – максимальная твердость сгустка; ML – максимальный лизис; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АТ III – антитромбин III; пер. ед. – перфузионные единицы.

Note: n – number of observations; Δ – statistically significant difference between the experimental group and intact rats at $p < 0.05$; p – significance level between the experimental group and intact rats.

нейшая активация системы свертывания крови, что характеризовалось на тромбоэластограмме уменьшением времени коагуляции, времени формирования сгустка, а также увеличением «угла альфа».

Кроме того, однократная 8-часовая физическая тренировка характеризовалась снижением количества тромбоцитов на 24 % ($p = 0,003$) при повышении агрегационной функции тромбоцитов на 155 % ($p < 0,001$). Выявленное снижение количества тромбоцитов после тромбоцитоза при повышении продолжительности нагрузки может быть связано с потреблением тромбоцитов для образования многочисленных диссеминированных тромбов [15].

После 8-часовой тренировки у крыс отмечалось повышение количества растворимых фибрин-мономерных комплексов на 229 % ($p < 0,001$), что является одним из основных маркеров развития внутрисосудистого свертывания [1]. Также отмечалось снижение концентрации фибриногена в плазме на 41 % ($p < 0,001$). Исходя из того, что именно фибриноген является субстратом для растворимых фибрин-мономерных комплексов, можно предположить, что при увеличении продолжительности нагрузки с 4 до 8 часов нарастало потребление фибриногена для образования внутрисосудистых тромбов [9].

Выявленное состояние гиперкоагуляции, сопровождающееся тромбинемией, усугублялось уменьшением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала плазмы у крыс после 8-часовой физической нагрузки на 40 % ($p < 0,001$) (оба показателя). Угнетение процесса фибринолиза при длительном стрессорном воздействии связано с дисфункцией эндотелия, сопровождающейся повышением выделения ингибитора активации плазминогена (PAI-1) и уменьшением количества тканевого активатора плазминогена (t-PA) [8]. В свою очередь уменьшение количества тканевого активатора плазминогена (t-PA) связано с уменьшением выработки эндотелиального оксида азота при развитии эндотелиальной дисфункции [20].

Развитие эндотелиальной дисфункции у крыс после 8-часовой нагрузки подтверждалось также снижением амплитуды эндотелиальных волн при исследовании микроциркуляторного русла на 53 % ($p = 0,031$) по сравнению с интактными крысами. Помимо этого, увеличение амплитуды дыхательных волн

у крыс после 8-часовой физической тренировки на 35 % ($p = 0,007$) свидетельствует о развитии застойных явлений в зоне микроциркуляции при ослаблении оттока крови [5, 11].

Выводы

1. В ходе исследования установлено, что 4-часовая физическая тренировка у крыс вызывает изменения, характерные для начальных признаков формирования состояния тромботической готовности.

2. При увеличении физической нагрузки до 8 часов у животных отмечается дальнейшее появление и нарастание признаков развития состояния тромботической готовности, таких как: повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, потребление фибриногена и тромбоцитов в крови, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, повышение вязкости крови, развитие эндотелиальной дисфункции и застойных явлений в зоне микроциркуляции.

Литература

1. Баркаган, З.С. *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза* / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Зубаирова, Л.Д. *Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза* / Л.Д. Зубаирова, И.Г. Мустафин, Р.М. Набиуллина // *Казан. мед. журнал.* – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 685–691.
3. Иванов, А.Н. *Методы диагностики эндотелиальной дисфункции* / А.Н. Иванов, А.А. Гречихин, И.А. Норкин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–11.
4. Киселев, В.И. *Однократное длительное действие стрессоров различной природы в развитии ДВС-синдрома у крыс* / В.И. Киселев, И.И. Шахматов, В.М. Вдовин // *Бюл. сибир. медицины.* – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 131–138.
5. Крупаткин, А.И. *Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции* / А.И. Крупаткин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99.
6. Макаров, Л.М. *Спорт и внезапная смерть у детей* / Л.М. Макаров // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 40–46. DOI: 10.21508/10274065-2017-62-1-40-46
7. Меерсон, Ф.З. *Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам* /

Ф.З. Меерсон, М.Г. Пиенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

8. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казан. мед. журнал. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665.

9. Момот, А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот. – Барнаул: Изд-во АлтГУ, 2011. – 138 с.

10. Сафиуллина, С.И. Состояние тромботической готовности в клинической практике / С.И. Сафиуллина, Л.И. Фейсханова. – Казань: КГМУ, 2017. – Ч. I. – 35 с.

11. Тихомирова, И.А. Микроциркуляция и реология крови при нарушениях кровообращения / И.А. Тихомирова. – Ярославль: Изд-во «Канцлер», 2011. – 103 с.

12. Шаманаев, А.Ю. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией и гемореологические эффекты антигипертензивных средств / А.Ю. Шаманаев, О.И. Алиев, А.М. Анищенко // Рос. кардиол. журнал. – 2016. – Т. 132, № 4. – С. 97–102.

13. Шахматов, И.И. Влияние многократного воздействия физической нагрузки на систему гемостаза / И.И. Шахматов, О.В. Алексеева // Фундамент. исследования. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 181–185.

14. Cardiovascular and norepinephrine responses of men and women to two cold pressor tests / J.K. McLean, P. Sathasivam, K. MacNaughton, T.E. Graham // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1992. – Vol. 70, № 1. – P. 36–42. DOI: 10.1139/j92-006

15. Evaluation of platelet antagonists in vitro flow models of thrombosis / O.J. McCarty, J.P. Abulencia, S.A. Mousa, K. Konstantopoulos // Methods in molecular medicine. – 2004. – No. 93. – P. 21–34.

16. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States / K.G. Harmon, I.M. Asif, J.J. Maleszewski et al. // Mayo Clinic Proceedings. – 2016. – Vol. 91, No. 11. – P. 1493–1502. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.07.021

17. Investigation of the thrombin-generating capacity, evaluated by thrombogram, and clot formation evaluated by thrombelastography of platelets stored in the blood bank for up to 7 days / P.I. Johansson, M.S. Svenders, J. Salado et al. // Voxsanguinis. – 2008. – Vol. 94, No. 2. – P. 113–118.

18. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser-Doppler instruments: its strengths and weaknesses / G.B. Yvonne-Tee, A.H. Rasool, A.S. Halim, A.R.A. Rahman // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2006. – Vol. 34, No. 4. – P. 457–473.

19. Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited / A.S. Wolberg, M.M. Aleman, K. Leiderman, K.R. Machlus // Anesthesia and Analgesia. – 2012. – Vol. 114, No. 11. – P. 275–285. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823a088c

20. Stamler, J.S. Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide / J.S. Stamler // Cell. – 1994. – Vol. 78, No. 6. – P. 931–936. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90269-0

Блажко Александр Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: Blazhko_1990@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2578-6858.

Шахматов Игорь Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: iish59@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0979-8560.

Вдовин Вячеслав Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: erytrab@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4606-3627.

Бондарчук Юлия Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: bondarchuk2606@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2661-5965.

Москаленко Светлана Валерьевна, преподаватель кафедры нормальной физиологии, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: sunrisemsv@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8944-7380.

Поступила в редакцию 12 июня 2021 г.

SIGNS OF THROMBOTIC STATE OF READINESS WITH INCREASE OF PHYSICAL ACTIVITY

A.A. Blazhko, *Blazhko_1990@mail.ru*, ORCID: 0000-0003-2578-6858,
 I.I. Shakhmatov, *iish59@yandex.ru*, ORCID: 0000-0002-0979-8560,
 V.M. Vdovin, *erytrab@gmail.com*, ORCID: 0000-0002-4606-3627,
 Yu.A. Bondarchuk, *bondarchuk2606@yandex.ru*, ORCID: 0000-0002-2661-5965,
 S.V. Moskalenko, *sunrisemsv@gmail.com*, ORCID: 0000-0002-8944-7380
 Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

Aim. The paper aims to assess the effect of a single intensive physical exercise of varying duration on the hemostasis system, microvasculature, and endothelium of rats. **Materials and methods.** The hemostasis system and microvasculature were investigated in 60 mature male Wistar white rats after a 4-hour and 8-hour physical exercise on a rat treadmill. **Results.** It was found that a 4-hour exercise resulted in an increase in the aggregation function of platelets with a subsequent increase in their number and hypercoagulation against the decrease in plasma anti-coagulant activity. An 8-hour exercise increased the negative changes identified before. Thus, there was an increase in soluble fibrin monomer complexes, a decrease in fibrinogen and platelets in the blood, a decrease in plasma anticoagulant and fibrinolytic activity, the development of endothelial dysfunction and congestive phenomena in the microcirculation area. **Conclusion.** The increase in the duration of stress exposure training from 4 to 8 hours leads to an increase in the severity of signs of the thrombotic state of readiness.

Keywords: *physical activity, thrombotic state of readiness, hemostasis, microvasculature, endothelium.*

References

1. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza* [Diagnostics and Controlled Therapy of Hemostasis Disorders], 3rd ed. Moscow, Newdiamed Publ., 2008. 292 p.
2. Zubairova L.D., Mustafin I.G., Nabiullina R.M. [Pathogenetic Approach to Venous Thrombosis Markers Examination]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2013, vol. 94, no. 5, pp. 685–691. (in Russ.) DOI: 10.17816/KMJ1920
3. Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A. [Methods of Endothelial Dysfunction Diagnosis]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrookulyaciya* [Regional Blood Circulation and Microcirculation], 2014, vol. 13, no. 4, pp. 4–11. (in Russ.)
4. Kiselev V.I., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M. [A Single Long-Term Effect of Stressors Various-Term Nature of the Development of DIC-Syndrome in Rats]. *Byulleten' sibirskoy mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2014, vol. 13, no. 6, pp. 131–138. (in Russ.) DOI: 10.20538/1682-0363-2014-6-131-138
5. Krupatkin A.I. [Blood Flow Oscillations – a New Diagnostic Language in the Study of Microcirculation]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Blood Circulation and Microcirculation], 2014, vol. 13, no. 1, pp. 83–99. (in Russ.)
6. Makarov L.M. [Sport and Sudden Death in Children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 1, pp. 40–46. (in Russ.) DOI: 10.21508/10274065-2017-62-1-40-46
7. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Adaptation to Stress Situations and Physical Load]. Moscow, Medicine Publ., 1988. 256 p.
8. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. [Endothelial Dysfunction as the Key Link of Chronic Diseases Pathogenesis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2015, vol. 96, no. 4, pp. 659–665. (in Russ.) DOI: 10.17750/KMJ2015-659

9. Momot A.P. *Sovremennye metody raspoznavaniya sostoyaniya tromboticheskoy gotovnosti* [Modern Methods of Recognition of the State of Thrombotic Readiness]. Barnaul, 2011. 138 p.
10. Safiullina S.I., Feyskhanova L.I. *Sostoyanie tromboticheskoy gotovnosti v klinicheskoy praktike. CHast' I. Uchebnoe posobie dlya vrachejy* [The State of Thrombotic Readiness in Clinical Practice]. Kazan, 2017. 35 p.
11. Tikhomirova I.A. *Mikrocirkulyaciya i reologiya krovi pri narusheniyah krovoobrashcheniya* [Blood Microcirculation and Rheology in Circulatory Disorders]. Yaroslavl, Kantsler Publ., 2011. 103 p.
12. Shamanaev A.Yu., Aliev O.I., Anishchenko A.M. [Hyperviscosity Syndrome in Arterial Hypertension and Hemorheological Effects of Antihypertensive Drugs]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2016, vol. 132, no. 4, pp. 97–102. (in Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-97-102
13. Shakhmatov I.I., Alekseeva O.V. [The Effect of Multiple Exposure of Physical Exercise on Hemostasis System]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental Research], 2011, vol. 10, no. 1, pp. 181–185. (in Russ.)
14. McLean J.K., Sathasivam P., MacNaughton K., Graham T.E. Cardiovascular and Norepinephrine Responses of Men and Women to two Cold Pressor Tests. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1992, vol. 70, no. 1, pp. 36–42. DOI: 10.1139/y92-006
15. McCarty O.J., Abulencia J.P., Mousa S.A., Konstantopoulos K. Evaluation of Platelet Antagonists in in Vitro Flow Models of Thrombosis. *Methods in Molecular Medicine*, 2004, no. 93, pp. 21–34. DOI: 10.1385/1-59259-658-4:21
16. Harmon K.G., Asif I.M., Maleszewski J.J. et al. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clinic Proceedings*, 2016, vol. 91, no. 11, pp. 1493–1502. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.07.021
17. Johansson P.I., Svenders M.S., Salado J. et al. Investigation of the Thrombin-Generating Capacity, Evaluated by Thrombogram, and Clot Formation Evaluated by Thrombelastography of Platelets Stored in the Blood Bank for up to 7 Days. *Voxsanguinis*, 2008, vol. 94, no. 2, pp. 113–118. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.01011.x
18. Yvonne-Tee G.B., Rasool A.H., Halim A.S., Rahman A.R.A. Noninvasive Assessment of Cutaneous Vascular Function in Vivo Using Capillaroscopy, Plethysmography and Laser-Doppler Instruments: its Strengths and Weaknesses. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2006, vol. 34, no. 4, pp. 457–473.
19. Wolberg A.S., Aleman M.M., Leiderman K., Machlus K.R. Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesthesia and Analgesia*, 2012, vol. 114, no. 11, pp. 275–285. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31823a088c
20. Stamler J.S. Redox Signaling: Nitrosylation and Related Target Interactions of Nitric Oxide. *Cell*, 1994, vol. 78, no. 6, pp. 931–936. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90269-0

Received 12 June 2021

ОБРАЗЕЦ ЦИТИРОВАНИЯ

Формирование признаков состояния тромботической готовности по мере увеличения продолжительности физической нагрузки в эксперименте / А.А. Блажко, И.И. Шахматов, В.М. Вдовин и др. // Человек. Спорт. Медицина. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 7–13. DOI: 10.14529/hsm210301

FOR CITATION

Blazhko A.A., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Bondarchuk Yu.A., Moskalenko S.V. Signs of Thrombotic State of Readiness with Increase of Physical Activity. *Human. Sport. Medicine*, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 7–13. (in Russ.) DOI: 10.14529/hsm210301