

УДК 612.227.3:612.115.12:[544.277+546.221.1

DOI: 10.12737/article_5c1266c2843804.00782119

РОЛЬ ЛЕГКИХ В ПОДДЕРЖАНИИ БАЛАНСА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВОЗДУШНЫХ ПОЛЛУТАНТОВ**Е.В.Голубкина, О.С.Дюкарева, Н.Н.Тризно, Л.А.Удочкина, М.Н.Тризно**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить характер нарушений нереспираторных функций легких и их влияние на систему гемостаза при хронической ингаляции промышленного сероводородсодержащего газа (ССГ). Исследовано состояние параметров системы гемостаза (число и функция тромбоцитов, общее время свертывания, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и D-димера, скорость XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса, активность факторов Виллебранда и VIII, протеина С и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1), содержание антитромбина III и плазминогена) у 146 белых лабораторных крыс самцов с учетом артерио-венозной разницы. Забор крови осуществляли из брюшной аорты (*pars abdominalis aortae*) («после легких») и из задней полой вены (*vena cava caudalis*) («до легких», что исключает влияние печени). Крысы были разделены на 9 групп: четыре опытные, которые подвергались воздействию ССГ в течение одного месяца (20 особей), двух месяцев (20 особей), трех месяцев (19 особей) и четырех месяцев (19 особей). ССГ подавался в камеры в концентрации $70 \pm 2,34$ мг/м³ статическим способом (однократно). Ингаляция крысами газа продолжалась 4 часа в день, 5 дней в неделю. Группы контроля составили крысы, помещаемые в камеры с обычным составом воздуха в аналогичном режиме на срок, соответствующий одному, двум, трем и четырем месяцам (по 12 особей). Референтные параметры системы гемостаза были определены перед началом эксперимента у группы крыс из 20 особей. Установлено, что артерио-венозная разница по показателям РФМК ($p < 0,05$), содержанию антитромбина III ($p < 0,05$), активности протеина С ($p < 0,01$) более выражена в группах 1 месяца воздействия ССГ. Увеличение активности тромбоцитов ($p < 0,05$), фактора Виллебранда ($p < 0,05$) и ИТАП-1 ($p < 0,001$), а также замедление фибринолиза ($p < 0,05$) указывает на повреждение эндотелия легочных капилляров к 4 месяцу ингаляции ССГ и снижение способности легких регулировать гемостазиологический баланс.

Ключевые слова: нереспираторная функция легких, система гемостаза, тромбин, сероводород-содержащий газ.

SUMMARY**THE ROLE OF LUNGS IN BALANCE OF THE****HEMOSTASIS SYSTEM IN THE CHRONIC EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS****E.V.Golubkina, O.S.Dyukareva, N.N.Trizno, L.A.Udochkina, M.N.Trizno**

Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation

The aim of the study is to determine the nature of the consequences of non-respiratory lung function disorders and their influence on the hemostatic system in chronic inhalation of industrial hydrogen sulfide gas (HS). There were studied the parameters of hemostasis system (the number and function of platelet, total clotting time, level of soluble fibrin-monomer complex and D-dimer, speed of XIIa-dependent euglobulin lysis, the activity of Willebrand factor and factors VIII, protein C and inhibitor of tissue plasminogen activator-1 (TPA-1), the content of antithrombin III and plasminogen) in 146 white laboratory male rats taking into account the artery-venous difference. Blood collection was carried out from the abdominal aorta (*pars abdominalis aortae*) ("after the lungs") and from the posterior vena cava (*vena cava caudalis*) ("to the lungs", that excludes the influence of the liver). The rats were divided into 9 groups: four groups were experimental, which were exposed to HS for one month (20 animals), two months (20 animals), three months (19 animals) and four months (19 animals). HS was fed into chambers at a concentration of 70 ± 2.34 mg/m³ by static method (once). Inhalation of rats with gas lasted for 4 hours a day, 5 days a week. The control groups were rats placed in cells with a normal air composition in a similar mode for a period of one, two, three and four months (12 individuals each). The reference parameters of the hemostatic system were determined before the experiment in a group of 20 rats. It was found that the artery-venous difference in the indicators of soluble fibrin-monomer complex ($p < 0.05$), the content of antithrombin III ($p < 0.05$), the activity of protein C ($p < 0.01$) is more pronounced in the groups of the 1st month of exposure to HS. Increased activity of platelets ($p < 0.05$), of Willebrand factor ($p < 0.05$) and TPA-1 ($p < 0.001$), as well as slowing of fibrinolysis ($p < 0.05$) indicates the damage to the endothelium of pulmonary capillaries by the 4th month of HS inhalation and the decrease of ability of the lungs to regulate hemostasiological balance.

Key words: non-respiratory lung function, hemostasis system, thrombin, hydrogen sulphide gas.

Нереспираторная роль легких в последнее время привлекает пристальное внимание специалистов экспериментальной и практической медицины [1, 6, 8]. Эндотелиоциты капилляров легких регулируют уровень ряда веществ в сосудистом русле, влияющих на агрегатное состояние крови [3, 11, 14]. Первичные или вторичные заболевания бронхолегочной системы приводят к отклонению функциональных характеристик тромбоцитов в сторону повышения и усиления прокоагулянтной активности плазменных факторов свертывания, что провоцирует тромбообразование [6, 8, 9, 13].

Актуально изучение влияния экологических факторов на развитие у человека бронхолегочной патологии. Сегодня увеличивается значение воздушных поллютантов для ряда систем организма, т.к. респираторные пути – лишь первичное звено в последующем метаболизме газовых промышленных отходов на клеточном и молекулярном уровнях [5, 7, 10, 11]. Для Астраханского региона чрезвычайное значение имеет исследование последствий воздействия сероводородсодержащего газа (ССГ), добываемого в промышленных масштабах [7].

Организм человека имеет мощную защиту от воздействия токсикантов. Механизм детоксикации включает процессы биотрансформаций поллютантов, процессы конъюгации, антирадикальной и антиперекисной защиты [3]. Хотя эти механизмы имеют защитный характер, однако, в ряде случаев, могут играть и отрицательную роль. Это связано с тем, что происходящие запредельные изменения в окружающей среде зачастую превышают адаптационные возможности организма и, в конечном счете, приводят к их срыву [7, 8].

Изучение хронического влияния производственных факторов сероводородсодержащих компонентов на формирование экологически детерминированных заболеваний является одной из актуальных проблем [10, 12]. В течение последних десятилетий опубликовано множество экспериментальных и клинических работ, посвященных изучению негазообменной функции легких [6, 8, 9, 11].

Учитывая, что нереспираторные функции легких тесно связаны с основными газообменными функциями, становится понятным, что гипоксия, в свою очередь, может служить пусковым моментом активации тромбоцитов. Принимая во внимание, что ССГ при хроническом воздействии обладает тромбинной направленностью, а также формирует гипоксию смешанного характера, очевидна актуальность нашего исследования в определении гемостазрегулирующей функции легких в условиях экологического неблагополучия.

Цель исследования – установить характер нарушений метаболических функций легких и их влияние на систему гемостаза при хронической ингаляции промышленного сероводородсодержащего газа.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на 146 белых лабо-

раторных крысах, массой тела 240 (до эксперимента) – 265 ± 15 г (к концу 4-го месяца затравки). Возраст животных соответствовал 10-14 месяцам жизни. Условия виварии соответствовали Commission of the European Communities, 86/609/ЕЕС. Животные находились в условиях хронического воздействия ССГ в камерах с контролируемым составом воздушно-газовой смеси концентрацией по сероводороду $70 \pm 2,34$ мг/м³ по 4 часа 5 дней в неделю. В зависимости от общего периода воздействия особи были поделены на опытные группы: №1, 2, 3 и 4, соответственно, пребывавшие в эксперименте 1, 2, 3 и 4 месяца. Каждой опытной соответствовала контрольная группа, помещаемая в камеру на тот же срок, но без ССГ. Учитывая статистически не значимые различия показателей между контрольными группами, для удобства восприятия в таблицах приводятся референтные значения контрольной группы, обследованной до начала эксперимента [4].

Забор крови производился под общим наркозом (тиопентал натрия, 40 мг/1 кг массы по Г.Е.Батрак, А.Н.Кудрину, 1979) однократно у крыс по мере окончания затравочных периодов, соответствующих одному (группа 1), двум (группа 2), трем (группа 3) и четырем (группа 4) месяцам из брюшной аорты (*pars abdominalis aortae*) и из задней полой вены (*vena caava-caudalis*) (Н.Н.Карташев и соавт., 1981). Кровь изучалась по 12 показателям коагулограммы с учетом артерио-венозной разницы с помощью диагностических наборов тест-систем ООО «Технология стандарт» (Барнаул) по показателям индуцированной агрегации, уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера (BioMerieux), фактору VIII (фVIII), протеину С, XIIa-зависимому эуглобулиновому лизису (XIIa-ЭЛ). Число тромбоцитов и общее время свертывания проводили по стандартным лабораторным методикам [2]. Активность фактора Виллебранда (fW), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) (Dade Behring Inc), а также содержание антитромбина III и плазминогена определяли с помощью спектрофотометра (ПЭ-5400В, ООО «ПромЭкоЛаб», Россия). Клеточное звено изучали по показателям числа и индуцированной агрегации («Агрескин-тест»). Материалы обрабатывали в OpenOffice Calc, OpenOffice (Ver. 3.0) и прикладной программе SPSS Statistics 21 (Windows 10). В таблицах представлены средние арифметические величины (M), стандартное отклонение (s), и вероятность различия (p). Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова. Результаты считали достоверными при уровне статистической значимости различий от $p < 0,05$ до $p < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты гемостазиологического исследования выявили изменения, позволившие разделить единый период хронического эксперимента на 2 периода: ранний (первые 2 месяца) и поздний (3 и 4 месяца). На протяжении первых двух месяцев ингаляции ССГ от-

мечался количественный ($p < 0,05$) и функциональный спад уровня активности тромбоцитов ($p < 0,05$). Общая коагуляционная активность плазменных факторов свертывания была ниже контрольных величин. Так, увеличились общее время свертывания (BC) ($p < 0,05$)

и активность антикоагулянта протеина С ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Максимально возросла скорость Хагеман-зависимого эуглобулинового лизиса (Хагеман-ЭЛ), особенно во второй опытной группе ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели свертываемости венозной и артериальной крови у экспериментальных животных при хроническом (1-2 месяца) воздействии сероводородсодержащим газом в концентрации 70 мг/м³ (M±s)

Показатели	Венозная кровь			Артериальная кровь		
	Контроль	Опытная группа 1	Опытная группа 2	Контроль	Опытная группа 1	Опытная группа 2
PLT × 10 ⁹ /л	758±5,45	741±5,38	717±5,46*	769±6,78	757±6,65	743±5,76*
ИАТ, %	100±5,34	76±0,79°	88±1,99*°	100±4,90	74±3,89°	85±1,86*°
BC, мин	5,9±0,76	6,3±0,65°	7,1±0,54*°	5,95±0,67	6,4±0,56°	8,5±0,61*°
РФМК, мг/100 мл	3,8±0,12	3,8±0,12#	4,0±0,76	3,2±0,11	3,2±0,12	3,5±0,66
D-димер, % особей	abs	abs	3 (21,4%)*°	abs	abs	3 (21,4%)*°
XIIa-ЭЛ, мин	7,7±0,45	6,4±0,54*#	6,9±0,90*	7,9±0,65	6,3±0,66°	7,1±0,93*°
fW, %	94,1±1,45	94,9±1,56	95,1±1,49	96,2±1,76	97,1±1,68	98,6±1,56
ФVIIIa, %	85,4±1,32	85,3±1,35	85,2±2,31	85,6±1,56	85,5±1,34	85,9±2,34
Антитробин III, %	117,2±4,56	116,2±4,67#	112,3±4,47#	103,1±4,78	101,8±4,86	98,2±4,11#
Протеин С, Ед	0,6±0,05	0,71±0,06*##	0,76±0,03***#	0,7±0,04	0,94±0,07**	0,97±0,04***#
Плазминоген, %	79,5±1,67	79,3±1,87	78,1±1,95	79,3±1,67	79,1±1,35	78,9±1,96
ИТАП-1, Ед/мл	2,7±0,21	2,7±0,23°	3,1±0,77*°	2,75±0,34	2,79±0,39°	3,2±0,78*°

Примечание: * – уровень статистической значимости между показателями опытной и контрольной групп (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$); # – уровень статистической значимости между показателями опытных (вена/артерия) групп ($p < 0,05$); ° – уровень статистической значимости между показателями опытных (2 месяца / 1 месяц) групп ($p < 0,05$).

Оценка роли легких проводилась на основе артерио-венозной разницы показателей системы гемостаза. Содержание РФМК возрастало на всем протяжении эксперимента ($p < 0,05$). Регистрировалась тенденция к преобладанию РФМК в венозной крови над артериальной ($p < 0,05$) только в течение первого месяца эксперимента. Это указывает на активацию системы лизиса фибрина, но фильтрацию в последующем легкими данных промежуточных продуктов. Содержание РФМК в крови «после легких» характеризовалось резким приростом на четвертом месяце, уменьшая артерио-венозную разницу с доэкспериментальным периодом.

Уровень антитромбина III понижался к концу четвертого месяца ($p < 0,05$). Максимальная артерио-венозная разница по данному показателю отмечена во втором месяце, где он достоверно больше в венозной плазме ($p < 0,05$). К концу эксперимента разница уменьшалась (табл. 2).

Скорость фибринолиза замедлялась в первую очередь в венозной крови ($p < 0,05$) по сравнению с артериальной через один месяц ингаляции ССГ. Это свидетельствует о сохраняемой способности эндотелия сосудов легких синтезировать активаторы плазминогена. В течение всего периода воздействия ССГ фиксировалось уменьшение уровня плазминогена, достигнув минимального значения к концу эксперимента ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что говорит о высоком потреблении данного фактора в процессе глобальной активации системы гемостаза.

сировалось уменьшение уровня плазминогена, достигнув минимального значения к концу эксперимента ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что говорит о высоком потреблении данного фактора в процессе глобальной активации системы гемостаза.

Активность ИТАП-1 возрастала к четвертому опытному месяцу ($p < 0,001$) без существенной артерио-венозной разницы (табл. 2).

Содержание плазминогена снижалось к концу эксперимента как в артериальной ($p < 0,05$), так и венозной плазме ($p < 0,05$), указывая на потребление фактора в условиях активного фибринолиза, что привело к постепенному истощению системы к четвертому месяцу.

К концу опытного периода возросло содержание поздних продуктов деградации фибрина – D-димера ($p < 0,05$). Причем, преимущественно рост отмечен в венозной крови ($p < 0,05$), что указывает на сохранение в определенной степени фильтрационной функции легких (табл. 2).

Отмечался рост уровня фVIII ($p < 0,05$) и фактора Виллебранда ($p < 0,05$) по мере продолжительности хронического воздействия ССГ без существенной артерио-венозной разницы.

Таблица 2

Показатели свертываемости венозной и артериальной крови у экспериментальных животных при хроническом (3-4 месяца) воздействии сероводородсодержащим газом в концентрации 70 мг/м³ (M±s)

Показатели	Венозная кровь			Артериальная кровь		
	Контроль	Опытная группа 3	Опытная группа 4	Контроль	Опытная группа 3	Опытная группа 4
PLT ×10 ⁹ /л	758±5,45	673±4,11*	615±4,53*	769±6,78	689±4,49*	629±4,54*
ИАТ, %	100±5,34	94 ±3,29 [°]	121±3,48 ^{**°}	100±4,90	92±3,25 [°]	116,4±3,41 ^{°°}
BC, мин	5,9±0,76	5,7±0,32	5,1±0,61*	5,95±0,67	5,68±0,30	5,2±0,62*
РФМК, мг/100 мл	3,8±0,12	4,2±0,54*	4,5±0,47*	3,2±0,11	3,9±0,46 [°]	4,3±0,45 ^{***°}
D-димер, % особей	abs	7 (58,3%) [°]	9 (90%) ^{***°}	abs	6 (50%) [°]	8(80%) ^{***°}
XIIa-ЭЛ, мин	7,7±0,45	7,9± 0,45 [°]	9,0±0,97 [°]	7,9±0,65	8,1±0,51*	8,8±0,96*
fW, %	94,1±1,45	107,4±3,99*	110,4±2,67*	96,2±1,76	109,4±3,61*	116,6±2,68*
ФVIIIa, %	85,4±1,32	94,8± 2,45*	100,9±2,36*	85,6±1,56	95,1±2,46*	101,4±2,37*
Антитромбин III, %	117,2±4,56	93,7±3,31 ^{***°}	86,8±2,98 ^{***°}	103,1±4,78	92,4±3,30*	85,1±2,97*
Протеин С, Ед	0,6±0,05	0,69±0,02 ^{*##°}	0,53±0,02 ^{*#°}	0,7±0,04	0,83±0,04 ^{**##°}	0,59±0,02 ^{*#°}
Плазминоген, %	79,5±1,67	70,9±1,43*	64,3±1,41*	79,3±1,67	70,7±1,41*	64,8±1,42*
ИТАП-1, Ед/мл	2,7±0,21	3,6±0,71 ^{**°}	4,3±1,21 ^{***°}	2,75±0,34	3,7±0,72 ^{**°}	4,35±1,22 ^{***°}

Примечание: * – уровень статистической значимости между показателями опытной и контрольной групп (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001); # – уровень статистической значимости между показателями опытных (вена/артерия) групп (p<0,05); ° – уровень статистической значимости между показателями опытных (4 месяца / 3 месяца) групп (° – p<0,05, °° – p<0,01).

Гипокоагуляционный потенциал крови, зафиксированный по замедлению общего времени свертывания плазмы, обусловлен в артериальной крови преимущественно за счет высокой активности протеина С, активируемого комплексом тромбин+тромбомодулин. По данным литературы, синтез тромбомодулина преобладает в артериях. Воздействие ССГ уже на раннем этапе воздействия стимулирует систему гемостаза в глобальном смысле, что означает и прокоагуляцию и фибринолиз. Но образующийся в малом количестве тромбин инактивируется тромбомодулином с одной стороны (в артериальной плазме) и антитромбином III – с другой. Последний фактор – достаточно сильный антикоагулянт, что позволяет ему сохранять свою активность вплоть до венозного кровотока. Синтезируемый эндотелием ИТАП-1 сначала поглощался тромбоцитами, не оказывая, таким образом, ингибирующего влияния на активатор плазминогена. Известно, что если индуктора агрегации недостаточно для стимуляции метаболизма арахидоновой кислоты и тромбоцитарной секреции, через некоторое время происходит частичная диссоциация связанного с пластинками фибриногена и развивается процесс дезагрегации. Возможно, этим можно объяснить один из механизмов гипоагрегации в первые два месяца хронической ингаляции ССГ.

Выводы

1. По мере увеличения периода экспозиции сероводородсодержащего газа (70±2,34 мг/м³) у крыс увеличивается степень повреждения эндотелия капилляров легких (возросший фактор Виллебранда и ингибитор активатора плазминогена-1), что влияет на его синтетическую и фильтрационную функции.
2. О снижении синтетической функции эндотелия капилляров сосудов легких в условиях дыхания сероводородсодержащим газом свидетельствуют замедление скорости фибринолиза, уменьшения плазминогена и рост ингибитора плазминогена-1, позволяющие констатировать снижение производства активаторов плазминогена.
3. О повреждении барьерной способности легочного сосудистого эндотелия говорит увеличение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов на фоне нивелирования их артерио-венозной разницы.
4. Гемостазрегулирующая функция легких отражается в артерио-венозной разнице состояния компонентов системы гемостаза. В частности, в артериальной плазме выше активность протеина С, скорость фибринолиза, а содержание антитромбина III – в венозной. К концу эксперимента, через четыре месяца хронического воздействия сероводородсодержащего газа, отличия

чия по содержанию и активности компонентов системы гемостаза уменьшились, в целом, на фоне роста прокоагулянтного потенциала плазмы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В. Иммунологический профиль и коагуляционный гемостаз при коморбидности хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца. Есть ли связь? // Медицинский академический журнал. 2016. Т.16, №4. С.142–143.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.
3. Кузник Б.И. Развитие идей Д.М.Зубаирова Читинской школой гемостазиологов // Казанский медицинский журнал. 2015. Т.96, №5. С.709–715.
4. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с.
5. Тризно Н.Н., Голубкина Е.В., Тризно М.Н., Дюкарева О.С. Состояние системы гемостаза у крыс после хронической интоксикации сероводородсодержащим газом // Современные проблемы науки и образования. 2017. №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/viewid=26683> (дата обращения: 23.07.2018).
6. Шпагин И.С., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А. Системный гемостаз и ремоделирование сосудов при кардиореспираторной патологии: подходы к лечению // Медицина и образование в Сибири. 2013. №3. С.10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-gemostaz-i-remodelirovanie-sosudov-pri-kardiorespiratornoy-patologii-podhody-k-lecheniyu> (дата обращения: 23.07.2018).
7. Ярошинская А.П., Лазько А.Е., Зиндан С. Влияние серосодержащего газа на дренажную функцию системы микроциркуляции // Морфология. 2016. Т.149, №3. С.249.
8. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J., Hofstra J.J., Van Der Poll T., Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol.11, №1. P.17–25. doi: 10.1111/jth.12047
9. Gordeeva O.B., Botvinieva V.V., Simonova O.I., Namazova-Baranova L.S., Gorinova Y.V., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K. Specifics of platelet hemostasis in children with chronic diseases of lungs // *Open Access Library Journal* 2016. Vol.3, №4. P.1–6. doi: 10.4236/oalib.1102324
10. Guidotti T.L. Hydrogen sulfide intoxication // *Handb. Clin. Neurol.* 2015. Vol.131. P.111–133. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00008-1
11. Lambrecht B.N. Hammad H. Asthma and coagulation // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol.369, №20. P.1964–1966. doi: 10.1056/NEJMcibr1311045
12. Shimamoto K., Hanaoka K. Fluorescent probes for hydrogen sulfide (H₂S) and sulfane sulfur and their appli-

cations to biological studies // *Nitric Oxide*. 2015. Vol.46. P.72–79. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.008

13. Tucker T., Idell S. Plasminogen-plasmin system in the pathogenesis and treatment of lung and pleural injury // *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. Vol.39, №4. P.373–381. doi: 10.1055/s-0033-1334486

14. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis // *Physiol. Rev.* 2013. Vol.93, №1. P.327–358. doi: 10.1152/physrev.00016.2011

REFERENCES

1. Abduganiyeva E.A., Liverko I.V. Immunological profile and coagulation hemostasis with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease. Is there a connection? *Meditinskiy akademicheskij zhurnal* 2016; 16(4):142–143 (in Russian).
2. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. Moscow: N'yudiamed; 2008 (in Russian).
3. Kuznik B.I. Development of D.M.Zubairov ideas by the Chita school of hemostasis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2015; 96(5):709–715 (in Russian).
4. Karkishchenko N.N., Gracheva S.V., editors. Manual for laboratory animals and alternative models in biomedical researches. Moscow: Profil'-2S; 2010 (in Russian).
5. Trizno N.N., Golubkina E.V., Trizno M.N., Dyukareva O.S. The condition hemostasis system in rats after chronic intoxication of hydrogen sulfide gas. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 4. Available at: http://science-education.ru/ru/article/view_id=26683 (in Russian).
6. Shpagin I.S., Gerasimenko O.N., Shpagina L.A. Systemic hemostasis and remodelling of vessels at cardiorespiratory pathology: approaches to treatment. *Meditina i obrazovaniye v Sibiri* 2013; 3:10. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnyy-gemostaz-i-remodelirovanie-sosudov-pri-kardio-respirator-noy-patologii-podhody-k-lecheniyu> (in Russian).
7. Yaroshinskaya A.P., Laz'ko A.E., Zindan S. Influence of sulfur-containing gas on the drainage function of the system of microcirculation. *Morfologiya* 2016; 149(3):249 (in Russian).
8. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J., Hofstra J.J., Van Der Poll T., Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 11(1):17–25. doi: 10.1111/jth.12047
9. Gordeeva O.B., Botvinieva V.V., Simonova O.I., Namazova-Baranova L.S., Gorinova Y.V., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K. Specifics of platelet hemostasis in children with chronic diseases of lungs. *Open Access Library Journal* 2016; 3(4):1–6. doi: 10.4236/oalib.1102324
10. Guidotti T.L. Hydrogen sulfide intoxication. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131:111–133. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00008-1
11. Lambrecht B.N. Hammad H. Asthma and coagulation. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(20):1964–1966. doi: 10.1056/NEJMcibr1311045

12. Shimamoto K. Hanaoka K. Fluorescent probes for hydrogen sulfide (H₂S) and sulfane sulfur and their applications to biological studies. *Nitric Oxide* 2015; 46:72–79. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.008

13. Tucker T., Idell S. Plasminogen-plasmin system in the pathogenesis and treatment of lung and pleural injury.

Semin. Thromb. Hemost. 2013; 39(4):373–381. doi: 10.1055/s-0033-1334486

14. Versteeg H.H., Heemskerk J.W., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93(1):327–358. doi: 10.1152/physrev.00016.2011

Поступила 30.08.2018

Контактная информация

*Екатерина Валерьевна Голубкина,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии,
Астраханский государственный медицинский университет,
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.*

E-mail: neiron-2010@mail.ru

Correspondence should be addressed to

*Ekaterina V. Golubkina,
MD, PhD, Assistant of Department of Pathological Physiology,
Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation.*

E-mail: neiron-2010@mail.ru