Системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при ингибировании агрегационной функции тромбоцитов в эксперименте

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

¹ Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)

Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

² Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии

Россия, 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) физиологии и фундаментальной медицины

Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

⁴ Алтайский краевой кардиологический диспансер

Россия, 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46

⁵ ООО КДЦ «Добрый доктор»

Россия, 656006, г. Барнаул, ул. Балтийская, 4а

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить гемостатические эффекты фибрин-мономера (ФМ) при посттравматическом паренхиматозном кровотечении на фоне фармакологически обусловленного угнетения агрегационной функции тромбоцитов.

Материалы и методы. В экспериментах *in vivo* на кроликах-самцах оценивали гемостатические эффекты фибрин-мономера (0,25 мг/кг) в сравнении с транексамовой кислотой (ТК) (15 мг/кг) при посттравматическом паренхиматозном кровотечении на фоне предварительного угнетения агрегационной функции тромбоцитов ацетилсалициловой кислотой (2,0 мг/кг) и клопидогрелем (8,0 мг/кг). Оценивали объем и темп кровопотери, а также показатели системы гемостаза.

Результаты. Установлено, что ФМ в сравнении с плацебо при внутривенном введении за 1 ч до травмы способен профилактировать тяжелое кровотечение, связанное с приемом антиагрегантов. Объем кровопотери после введения ФМ снижался по медиане в 6,0 раз, темп кровопотери – в 5,9 раза, а при использовании ТК – в 2,4 ($P_{\text{ФМ-ТК}} < 0,02$) и 4,8 раза соответственно. Гемостатические эффекты ТК реализовывались при смещении гемостатического равновесия в сторону усиления фибринообразования (увеличение уровня D-димера в плазме крови). Применение ФМ не сопровождалось сколько-нибудь значимыми изменениями в системе свертывания крови.

Заключение. Фибрин-мономер в дозе 0,25 мг/кг способен при внутривенном введении профилактировать тяжелое посттравматическое паренхиматозное кровотечение, вызываемое сочетанным приемом препаратов, обладающих различными механизмами антиагрегантного действия. Механизм гемостатических эффектов, связанных с ФМ, в настоящее время изучается.

Ключевые слова. Фибрин-мономер, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, транексамовая кислота, гемостатический эффект.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РФФИ (№ 18-415-220001), при финансовой поддержке ООО фирмы «Технология-Стандарт» и ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом АГМУ (протокол № 12 от 12.11.2015 г.), проводили в соответствии с Директивой 86/609/ЕЕС, Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Для цитирования: Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Лычёва Н.А., Шевченко В.О., Шахматов И.И., Красюкова В.О., Фохт Э.В. 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>.

Experimental study of systemic hemostatic effects of fibrin monomer in inhibition of platelet aggregation function

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

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

² Altai Branch of National Research Center for Hematology
1/2, Lyapidevskogo Str., Barnaul, 656045, Russian Federation

³ Research Institute of Physiology and Fundamental Medicine
4, Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

⁴ Altai Regional Cardiology Health Center
46, Malakhova Str., Barnaul, 656055, Russian Federation

⁵ Consulting Diagnostic Center «Dobryi Doktor» Ltd.
4a, Baltiyskaya Str., Barnaul, 656006, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. The study objective was to examine fibrin monomer hemostatic effects in post-traumatic parenchymal hemorrhage in the setting of pharmacologically associated platelet aggregation inhibition.

Materials and methods. In the in vivo experimental study on male rabbits, the hemostatic effects of fibrin monomer (FM) (0.25 mg/kg) were evaluated in comparison with tranexamic acid (TA) (15 mg/kg) in post-traumatic parenchymal hemorrhage against the background of preliminary inhibition of platelet aggregation function with acetylsalicylic acid (2.0 mg/kg) and clopidogrel (8.0 mg/kg). Volume and rate of blood loss were estimated, as well as the parameters of the hemostatic system.

Results. It has been established that FM versus placebo when administered intravenously 1 hour before the injury can prevent severe bleeding associated with taking antiplatelet agents. The volume of blood loss after FM administration decreased in median by 6.0 times, the rate of blood loss – by 5.9 times, and when using TA – by 2.4 ($P_{FM-TA} < 0.02$) and 4.8 times respectively. The hemostatic effects of TA were realized when the hemostatic balance was shifted towards the increased fibrin formation (an increase in the level of D-dimer in the blood plasma). The use of FM was not accompanied by any significant changes in the blood coagulation system.

Conclusion. The fibrin monomer at a dose of 0.25 mg/kg i.v. is capable of preventing severe post-traumatic parenchymal bleeding caused by the combined use of drugs with different antiplatelet action. The phenomenon is not completely clear and needs to be analyzed in further research. The mechanism of hemostatic effects associated with FM is currently being studied.

Key words: fibrin monomer, acetylsalicylic acid, clopidogrel, tranexamic acid, hemostatic effect.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research (No. 18-415-220001), «Technology-Standard» Ltd., Altai State Medical University.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee under Altai State Medical University (ASMU) (Protocol No. 12 of 12.11.2015).

For citation: Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Tolstokorov I.G., Lycheva N.A., Shevchenko V.O., Shakhmatov I.I., Krasnyukova V.O., Fogt E.V. Experimental study of THE systemic hemostatic effects of fibrin monomer in inhibition of platelet aggregation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 36–42. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-36-42>.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический синдром при травмах, обширных операциях и других ятрогенных воздействиях может представлять собой угрозу для жизни и может требовать проведения экстренных мероприятий для сохранения жизни и здоровья пациента [1]. В частности, купирование кровотечений, ассоциированных с интенсивным лекарственным подавлением агрегации тромбоцитов, способно быть серьезной проблемой, в том числе у кардиологических больных [2]. В последнем случае для снижения кровопотери рекомендованы различные терапевтические подходы, в число которых относят трансфузии донорских тромбоцитов, применение десмопрессина (способствующего экспрессии эндотелиоцитами фактора Виллебранда) и (или) прием транексамовой кислоты, ингибирующей фибринолитические реакции [3–5].

В ранее проведенных исследованиях в нашей лаборатории был установлен феномен выраженного гемостатического действия малых доз фибрин-мономера (ФМ) (дез-ААВВ-фибриногена)

при нанесении дозированной травмы печени в условиях *in vivo* [6, 7]. Этот эффект сохранялся и при внутрисосудистом ингибировании тромбина, индуцированном пероральным приемом дабигатрана этексилата [8]. Отметим также, что ФМ в отмеченных выше экспериментах применялся внутривенно в дозе 0,25 мг/кг, что соответствует его физиологическому уровню в плазме крови здоровых людей (менее 7,8 мкг/мл) [9].

Цель данного исследования – изучить гемостатические эффекты фибрин-мономера при посттравматическом паренхиматозном кровотечении на фоне фармакологически обусловленного угнетения агрегационной функции тромбоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на 49 здоровых кроликах-самцах породы шиншилла массой 3,0–4,5 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Из животных методом блочной рандомизации были сформированы четыре группы (рис. 1).

Рис. 1. Дизайн исследований с дозированной травмой печени:

ТК – транексамовая кислота; ФМ – фибрин-мономер;

- забор крови для оценки гемостаза;

- введение препарата.

Животным группы № 1 ($n = 11$) в краевую вену уха при помощи иглы-катетера Cathy (фирма НМД) вводили плацебо в объеме 0,5 мл (4,0 М раствор мочевины, соответствующий ее концентрации в растворе ФМ). Затем через 1 ч проводили лапаротомию и наносили стандартную травму печени в соответствии с имеющимися рекомендациями [10] под общей анестезией телазолом (компания «Зоэтикс», Испания). Животным групп № 2, 3, 4 для подавления агрегации тромбоцитов в начале эксперимента *per os* вводилась смесь растворенных в воде ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС, Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия) в дозе 2,0 мг/кг и клопидогреля (плавикс, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в дозе 8,0 мг/кг.

Через час после приема указанных антиагрегантов животным внутривенно вводили растворы следующих препаратов: в группе № 2 ($n = 10$) – плацебо, в группе № 3 ($n = 18$) – транексамовой кислоты (транексам, Московский эндокринный завод, Россия) в дозе 15 мг/кг, в группе № 4 ($n = 10$) – ФМ в дозе 0,25 мг/кг. Применяемый в эксперименте препарат ФМ был получен по ранее зарегистрированной технологии [11]. Спустя 1 ч после введения плацебо и ФМ животным групп № 2 и 4, а животным группы № 3 – через 30 мин, выполняли стандартную травму печени под общей анестезией. После нанесения травмы при помощи марлевых салфеток оценивали характер паренхиматозного кровотечения – по объему кровопотери в % от расчетного объема циркулирующей крови (% ОЦК) с учетом массы тела животного, а также по темпу кровопотери в единицу времени (мл/с) [10]. Для оценки системы гемостаза кровь получали после надреза краевой вены уха (самотеком) дважды – перед введением препаратов и нанесением травмы печени (рис. 1). Кровь помещали в пробирки с соответствующими стабилизаторами: для подсчета числа тромбоцитов – с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (AQUISEL® КЗЕ/EDTA 3К, фирма Aquisel S.L., Испания) в объеме 0,25 мл, для изучения других параметров – в полистироловые центрифужные градуированные с полихлорвиниловыми крышками, содержащими 0,11 М (3,8%) раствор цитрата натрия (соотношение крови и стабилизатора 9:1) в объеме 5,0 мл. Получение богатой и обедненной тромбоцитами плазмы крови проводили по общепринятой методике.

Исследование гемокоагуляции предусматривало оценку количества тромбоцитов в венозной крови и их функцию (агрегацию, индуцируемую аденозиндифосфатом динатриевой соли – АДФ,

взятой в концентрации 10 мкМ), активированного парциального тромбопластинового (АПТВ) и протромбинового (ПВ) времени свертывания, а также концентрации фибриногена и уровня D-димера. Результаты оценки АПТВ и ПВ представляли в виде отношения, рассчитанного по формуле: $\text{Ratio} = \text{BC}_{\text{опыт}} / \text{BC}_{\text{контроль}}$, где Ratio – отношение; $\text{BC}_{\text{опыт}}$ – время свертывания в опытной плазме (с); $\text{BC}_{\text{контроль}}$ – время свертывания в контрольной плазме (с). Число тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Drew-3 (Drew Scientific Inc., Англия). Агрегационная функция тромбоцитов оценивалась с использованием агрегометра Chronolog 490-2D (CHRONOLOG Corporation, США), коагулометрические показатели – коагулометра Thrombostat 2 (Behnk Elektronik, Германия) с применением наборов реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), уровень D-димера измеряли при помощи анализатора-рефлектометра Nycocard Rader II и тест-системы Nycocard® D-Dimer (Axis-Shield PoC AS, Норвегия).

Распределение признаков оценивали по критерию Шапиро – Уилка, различия между группами в зависимости от распределения – по t -критерию Стьюдента, U -критерию Манна – Уитни, критерию Фишера, корреляцию – по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработка результатов проводилась программой MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Данные представлены в виде медианы, 25- и 75-го перцентилей ($Me [Q_{25} \div Q_{75}]$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования установлена высокая летальность животных в группе № 2 (4 особи из 10), связанной с остановкой сердечно-легочной деятельности на фоне продолжающегося кровотечения. В отличие от этого в других группах летальность отсутствовала (в группах № 1 и 4; $p_{1-2} = 0,035$; $p_{2-4} = 0,035$) или была ниже – в группе № 3 (3 особи из 18), $p_{2-3} = 0,208$).

Гибель животных во 2-й группе была сопоставима с выраженностью кровопотери (рис. 2). Объем кровопотери в группе животных, получивших антиагреганты и плацебо (группа № 2), был в 1,4 раза выше (13,6 [11,3÷22,0]% ОЦК) в сравнении с аналогичным показателем в группе животных, получивших только плацебо (группа № 1) (10,1 [4,1÷13,5]% ОЦК). Вместе с тем темп кровопотери у животных в указанных группах не различался.

Рис. 2. Параметры кровопотери в экспериментальных группах: Me – горизонтальная линия внутри прямоугольника, 2,5- и 97,5-й перцентили – нижний и верхний вертикальные бары

Данные наблюдения свидетельствуют о воспроизведении в группе № 2 геморрагического синдрома, обусловленного двойной антиагрегантной терапией.

Далее было установлено, что объем кровопотери в группах животных, предварительно получавших антиагреганты, после в/в введения ТК (группа № 3) (5,7 [3,1÷10,6]% ОЦК) и ФМ (группа № 4) (2,0 [1,8÷3,2]% ОЦК) оказался, соответственно, в 2,4 раза и 6,0 раз меньше в сравнении с группой № 2 (плацебо). Аналогичные закономерности наблюдались и при оценке темпа кровопотери, который снижался после введения ТК (группа № 3) (6,2 [4,5÷8,3] мг/с) в 4,8 раза и ФМ (группа № 4) (5,0 [4,3÷6,8] мг/с) – в 5,9 раза по сравнению с группой плацебо (группа № 2) (29,9 [11,9÷34,3] мг/с).

Определена положительная связь между объемом и темпом кровопотери у животных, получивших как ТК (группа № 3), $rS = 0,86$ ($p = 0,002$), так и ФМ (группа № 4), $rS = 0,79$ ($p = 0,006$), которая отсутствовала в группах плацебо (№ 1, 2).

Наряду с оценкой кровопотери с целью визуализации медикаментозно обусловленной тромбоцитопатии, а также сравнительной оценки последствий применения ТК и ФМ были изучены показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и коагулограммы (таблица).

Таблица

Показатели системы гемостаза у экспериментальных групп на фоне введения антиагрегантов, гемостатиков и плацебо ($Me [Q_{25} \div Q_{75}]$)								
Показатель	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3		Группа № 4	
	до (1а)	после (1б)	до (2а)	после (2б)	до (3а)	после (3б)	до (4а)	после (4б)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	477,5 [405,8 ÷ 621,5]	480,5 [412,3 ÷ 555,0] $p_{1a-1b} = 0,151$	430,5 [413,3 ÷ 479,8]	475,0 [438,5 ÷ 515,3] $p_{2a-2b} = 0,121$	429,5 [373,0 ÷ 504,8]	408,0 [347,3 ÷ 477,5] $p_{3a-3b} = 0,102$	475,5 [468,0 ÷ 561,0]	460,0 [411,5 ÷ 532,8] $p_{4a-4b} = 0,312$
АДФ-индуцированная агрегация, %	20,5 [19,0 ÷ 28,7]	22,0 [19,2 ÷ 31,4] $p_{1a-1b} = 0,598$	18,4 [17,0 ÷ 19,7]	1,3 [0,4 ÷ 6,4] $\Delta_{2a-2b} - 14$ раз (times) $p_{2a-2b} = 0,005$	20,8 [17,4 ÷ 37,6]	6,8 [4,0 ÷ 9,8] $\Delta_{3a-3b} - 3$ раза (times) $p_{3a-3b} = 0,0003$	19,8 [11,7 ÷ 20,8]	1,1 [1,0 ÷ 1,9] $\Delta_{4a-4b} - 18$ раз (times) $p_{4a-4b} = 0,00007$
АПТВ, отношение	1,1 [1,0 ÷ 1,2]	1,1 [0,9 ÷ 1,2] $p_{1a-1b} = 0,248$	1,1 [0,9 ÷ 1,1]	1,0 [0,9 ÷ 1,1] $p_{2a-2b} = 0,110$	0,9 [0,8 ÷ 1,1]	0,9 [0,8 ÷ 1,0] $p_{3a-3b} = 0,124$	1,0 [0,9 ÷ 1,0]	0,9 [0,9 ÷ 1,0] $p_{4a-4b} = 0,614$
ПВ, отношение	1,1 [0,6 ÷ 1,6]	0,9 [0,9 ÷ 1,3] $p_{1a-1b} = 0,476$	1,1 [1,0 ÷ 1,2]	1,1 [1,0 ÷ 1,1] $p_{2a-2b} = 0,645$	1,0 [0,8 ÷ 1,3]	0,9 [0,8 ÷ 1,4] $p_{3a-3b} = 0,458$	1,1 [1,0 ÷ 1,1]	1,0 [1,0 ÷ 1,1] $p_{4a-4b} = 0,251$
Фибриноген, г/л	3,3 [2,8 ÷ 4,4]	3,7 [2,8 ÷ 4,5] $p_{1a-1b} = 0,811$	3,3 [3,0 ÷ 3,5]	3,4 [3,2 ÷ 3,8] $p_{2a-2b} = 0,758$	3,5 [2,9 ÷ 3,9]	3,2 [3,0 ÷ 3,8] $p_{3a-3b} = 0,753$	3,5 [3,2 ÷ 4,1]	3,4 [3,0 ÷ 4,1] $p_{4a-4b} = 0,872$
D-димер, нг/мл	100,0 [100,0 ÷ 100,0]	100,0 [100,0 ÷ 200,0] $p_{1a-1b} = 0,205$	100,0 [100,0 ÷ 175,0]	100,0 [100,0 ÷ 200,0] $p_{2a-2b} = 0,180$	300,0 [200,0 ÷ 400,0]	1000,0 [525,0 ÷ 1350,0] $\Delta_{3a-3b} + 3,3$ раза (times) $p_{3a-3b} = 0,010$	150,0 [100,0 ÷ 275,0]	175,0 [100,0 ÷ 300,0] $p_{4a-4b} = 0,463$

Примечание. АДФ – аденозиндифосфат; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; Δ – разница показателей; p – достигнутый уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей.

У животных на фоне сочетанного приема антиагрегантов (в группах № 2, 3 и 4) отмечалось угнетение АДФ-обусловленной агрегационной функции тромбоцитов (%) в 3–18 раз, без изменения числа кровяных пластинок, а также без сдвигов со стороны хронометрических показателей коагулограммы и концентрации фибриногена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в эксперименте результаты указывают на то, что заметные гемостатические эффекты ТК реализовывались на фоне более чем трехкратного (по медиане) увеличения уровня D-димера в плазме крови при сохраняющейся фармакологически обусловленной тромбоцитопатии, что расценивается нами как свидетельство сдвига гемостатического равновесия в сторону усиления фибринообразования. При этом применение ФМ при подавлении функции тромбоцитов не сопровождалось сколько-нибудь значимой активацией свертывания крови, что, однако, находится в противоречии с наблюдаемым системными гемостатическими эффектами (по объему и темпу кровопотери).

Как известно, ацетилсалициловая кислота необратимо угнетает циклооксигеназу-1 тромбоцитов с последующим уменьшением образования тромбоксана А₂. Клопидогрел, в свою очередь, представляет собой пролекарство и посредством метаболизма в печени превращается в свою активную форму в виде антагониста P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов [12]. В случаях использования ФМ мы не наблюдали коррекции сниженной под действием этих антиагрегантов функции тромбоцитов, что в настоящее время не позволяет объяснить механизм отмеченных гемостатических эффектов, связанных с ФМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрин-мономер (дез-ААВВ-фибриноген) в дозе 0,25 мг/кг способен при внутривенном введении профилактировать тяжелое посттравматическое паренхиматозное кровотечение, вызываемое сочетанным приемом препаратов, обладающих различными механизмами антиагрегантного действия. Природа данного явления не вполне ясна и нуждается в расшифровке в ходе дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duran-teau J., Fernández-Mondéjar E., Filipescu D., Hunt B.J., Komadina R., Nardi G., Neugebauer E.A., Ozier Y., Rid-dez L., Schultz A., Vincent J.L., Spahn D.R. The European guideline on management of major bleeding and coag-ulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care*. 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
- Gaussem P., Martin A.C., Belleville-Rolland T., Helley D., Bachelot-Loza C., Godier A. Antiplatelet agents and transfusion. *Transfus. Clin. Biol.* 2017; 24 (3): 160–165. DOI: 10.1016/j.traccli.2017.05.014.
- Alamelu J., Liesner R. Modern management of severe platelet function disorders. *Br. J. Haematol.* 2010; 149 (6): 813–823. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08191.x.
- Shi J., Ji H., Ren F., Wang G., Xu M., Xue Y., Chen M., Qi J., Li L. Protective effects of tranexamic acid on clopi-dogrel before coronary artery bypass grafting: a multi-center randomized trial. *JAMA Surg.* 2013; 148 (6): 538–547. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.1560.
- Zahed R., Mousavi Jazayeri M.H., Naderi A., Naderpo-ur Z., Saeedi M. Topical tranexamic acid compared with anterior nasal packing for treatment of epistaxis in pa-tients taking antiplatelet drugs: randomized controlled trial. *Acad. Emerg. Med.* 2018; 25 (3): 261–266. DOI: 10.1111/acem.13345.
- Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстоко-ров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., Шахматов И.И., Лычѐ-ва Н.А., Белозерская Г.Г. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при дозиро-ванной травме печени. *Казанский медицинский журнал*. 2019; 100 (2): 257–263. DOI: 10.17816/KMJ2019-257.
- Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстоко-ров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., Лычѐва Н.А., Куудинов А.В., Белозерская Г.Г., Киселев В.И. Систем-ные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (1): 6–12. DOI: 10.15372/SSMJ20190101.
- Вдовин В.М., Момот А.П., Красюкова В.О., Толстоко-ров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., Шахматов И.И., Лычѐва Н.А. Системные гемостатические и гемоста-зиологические эффекты фибрин-мономера при прямом ингибировании тромбина в эксперименте. *Российский физиологический журнал*. 2019; 105 (2): 207–2015. DOI: 10.1134/S0869813919020109.
- Kyoung-Jin P., Eui-Hoon K., Hee-Jin K., Sun-Hee K. Eva-luation of the diagnostic performance of fibrin mono-mer in disseminated intravascular coagulation. *Kore-an J. Lab. Med.* 2011; 31 (3): 143–147. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.3.143.
- Миронов А.Н. Руководство по проведению доклини-ческих исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012; 1: 944.
- Момот А.П., Шахматов И.И., Ломаев И.С., Терехов С.С. Способ промышленного получения фибрин-мономера из плазмы крови. Патент РФ № 2522237. 10.07.2014. Бюл. № 19.
- Зиганшин А.У. Новые антиагреганты – блокаторы тромбоцитарных P2-рецепторов. *Казанский меди-цинский журнал*. 2010; 91 (1): 73–79.

Вклад авторов

Вдовин В.М. – разработка концепции и дизайна, постановка экспериментальной модели, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Момот А.П. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Орехов Д.А. – постановка экспериментальной модели, анализ и интерпретация данных. Толстокоров И.Г. – постановка экспериментальной модели, анализ и интерпретация данных. Лычёва Н.А. – анализ и интерпретация данных. Шевченко В.О. – постановка экспериментальной модели, анализ и интерпретация данных. Шахматов И.И. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Красюкова В.О. – постановка экспериментальной модели. Фохт Э.В. – постановка экспериментальной модели.

Сведения об авторах

Вдовин Вячеслав Михайлович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой патологической физиологии, АГМУ, г. Барнаул, ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики, НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск.

Момот Андрей Павлович, д-р мед. наук, профессор, директор Алтайского филиала Национального медицинского исследовательского центра гематологии, г. Барнаул; гл. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики, НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-8413-5484.

Орехов Дмитрий Андреевич, хирург, Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул, Россия. ORCID 0000-0003-0644-6313.

Толстокоров Игорь Геннадьевич, хирург, ООО КДЦ «Добрый доктор», г. Барнаул. ORCID 0000-0001-5406-9191.

Лычёва Наталья Александровна, канд. биол. наук, доцент, мл. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики, НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-6488-340X.

Шевченко Валентин Олегович, хирург, ООО КДЦ «Добрый доктор», г. Барнаул. ORCID 0000-0002-3471-3426.

Шахматов Игорь Ильич, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, АГМУ, г. Барнаул; ст. науч. сотрудник, лаборатория физиологии и патологии гемостаза и гемодинамики, НИИ физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-0979-8560.

Красюкова Вероника Олеговна, ассистент, кафедра патологической физиологии, АГМУ, г. Барнаул. ORCID 0000-0001-5752-3003.

Фохт Эдуард Вернерович, лаборант, кафедра нормальной физиологии, АГМУ, г. Барнаул.

(✉) Вдовин Вячеслав Михайлович, erytrab@gmail.com.

Поступила в редакцию 07.06.2019

Подписана в печать 25.12.2019