

УДК 612.115:612.015.39

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© 2023 г. М. Е. Григорьева^{1, *}, Т. Ю. Оберган¹, А. В. Коробовский²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

*e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Поступила в редакцию 31.08.2022 г.

После доработки 09.09.2022 г.

Принята к публикации 13.09.2022 г.

Исследовали состояние системы гемостаза в условиях иммобилизационного стресса на фоне метаболического синдрома (МС) у крыс-самцов Wistar. Было проведено две серии экспериментов с использованием однократного и многократного иммобилизационного воздействия. Показано, что развитие МС при длительном содержании крыс на высококалорийной диете приводило к снижению антикоагулянтно-фибринолитического и антитромбоцитарного потенциала крови. В плазме интактных крыс, подвергнутых как однократной, так и многократной иммобилизации, установлено повышение свертываемости крови и снижение фибринолиза. При этом применение многократного иммобилизационного воздействия в сравнении с однократной иммобилизацией способствовало более выраженному повышению агрегации тромбоцитов. Сочетание как однократной, так и многократной иммобилизации и МС у крыс вызывало достоверное снижение фибринолиза, антикоагулянтной активности крови и усиление агрегации тромбоцитов. Однако, в случае многократного иммобилизационного воздействия наблюдалось еще более значительное возрастание АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов. Сравнительный анализ показателей первичного и плазменного гемостаза в данных условиях эксперимента позволяет сделать вывод, что иммобилизация, независимо от ее длительности, усугубляет состояние гиперкоагуляции у крыс с МС. Причем многократный иммобилизационный стресс на фоне метаболических нарушений приводит к более выраженным гиперкоагуляционным сдвигам за счет повышения агрегации тромбоцитов в 2 раза по сравнению с интактными животными.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, антикоагулянтная активность, иммобилизационный стресс, метаболический синдром, фибринолиз

DOI: 10.31857/S0042132423010039, **EDN:** NALZEN

ВВЕДЕНИЕ

Снижение двигательной активности, сидячий и малоподвижный образ жизни являются основными причинами и факторами риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, атеросклероза, инсульта, сахарного диабета и др. Все эти заболевания сопровождаются нарушениями свертываемости крови (Бокарев, 2018). Венозная тромбоэмболия, которая включает тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, является тяжелым осложнением при длительной иммобилизации тяжелобольных неподвижных пациентов, страдающих полиорганной дисфункцией (Boddi, Peris, 2017). Новая коронавирусная инфекция COVID-19, являющаяся коморбидным заболеванием, также может предрасполагать как к венозной, так и к артериальной тромбоэмболии вслед-

ствие гипоксии, иммобилизации и диффузного внутрисосудистого свертывания (Klok et al., 2020).

С другой стороны, имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что длительные авиаперелеты связаны с высокой вероятностью возникновения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. По данным разных исследователей, частота выявления факторов риска у путешественников составляет от 65 до 92% (Watson, Baglin, 2011; Byard, 2019; Şabanoglu, 2021). Особенности условий полета создают физиологические проблемы, такие как относительная гипоксия и неподвижность, которые могут вызывать неблагоприятные последствия для сердечно-сосудистой системы и приводить к значительному возрастанию риска тромбозов, в том числе глубоких мозговых венозных синусов (Ghani et al., 2022). Возникновение тромботических событий во время авиарейсов, которые в основном возникают у пассажи-

ров в эконом-классе воздушного судна, известное как “синдром эконом-класса” или “тромбоз путешественников”, обусловлено классическими предрасполагающими к венозным тромбозам факторами, а именно замедлением кровотока, повышением свертывающей способности крови и повреждением эндотелия (Баринов и др., 2011).

Высокая вероятность возникновения тромботических ситуаций возможна также после длительных поездок (продолжительностью 4 ч и более) на других видах транспорта, в частности на автомобилях. Предполагаемые биологические механизмы, в основном, влекут за собой венозную застой и отек, которые часто усугубляются определенной степенью гиперкоагуляции (Lippi, Favaloro, 2018).

Проблема потенциальных тромботических осложнений приобретает особую остроту и актуальность в связи с постоянным увеличением числа и дальности авиаперелетов и транспортных перемещений, что усугубляется возрастом количества пассажиров пожилого возраста и/или людей с уже имеющимися патологиями, в том числе сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями (Баринов и др., 2011). Риск тромбозов может существенно увеличиваться, когда факторы, возникающие во время авиапутешествий и поездок на автомобилях, сочетаются с ранее существовавшими протромботическими состояниями (Lippi, Favaloro, 2018). К настоящему времени накоплены убедительные данные о широкой распространенности кардиометаболических факторов риска среди лиц, совершающих длительные перелеты, что касается как пассажиров, так и персонала (Wilson et al., 2022). Комплексное нарушение гормональных и метаболических процессов, проявляющееся инсулинорезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, ожирением, а также дисфункцией эндотелия и повышенной свертываемостью крови, известно как метаболический синдром (Lemieux, Despris, 2020; Bovolini et al., 2021). Одним из важных факторов возникновения метаболического синдрома (МС) является снижение физической активности (Muyers et al., 2019). Некоторые исследователи отмечают, что гиподинамия или физическая неактивность относятся к одному из ведущих факторов риска глобальной смертности, который при гиподинамии увеличивается на 20–30% по сравнению с теми, кто физически активен (Fletcher et al., 2018).

Также в настоящее время большое внимание уделяется возможному вкладу стрессогенных воздействий в патогенез МС, поскольку любые стрессогенные факторы могут нарушать адаптационные механизмы, вызывая дисбаланс гомеостаза в организме (Kuo et al., 2019; Eftekhari et al., 2021). Есть данные, что острый иммобилизационный стресс может вызывать отек миокарда, спазм артериол и венозную гиперемия, сопровождающуюся

микротромбозом (Koptev, Vynnyk, 2017), и провоцировать развитие окислительного стресса за счет снижения активности антиоксидантных ферментов, уровней глутатиона и глюкозы и увеличения перекисного окисления липидов (Samarghandian et al., 2016). Иммобилизацию, ограничивающую двигательную активность в течение определенного периода времени, можно отнести и к эмоциональному, и к физическому стрессу (Amin et al., 2014; Haider et al., 2015).

Ранее было показано, что в условиях продолжительной иммобилизации в течение 60–90 мин снижаются фибринолитическая и антикоагулянтная активности крови и активируется тромбоцитарное звено гемостаза (Григорьева, Ляпина, 2020). Возрастание интенсивности стрессорного воздействия или появление дополнительных факторов, приводящих к нарастанию неблагоприятных сдвигов со стороны системы гемостаза, в конечном итоге может привести к развитию предтромботического состояния (Шахматов, 2011). Поскольку известно, что при развитии МС в организме возникает гиперкоагуляция, можно предположить, что это состояние будет усугубляться стрессогенным воздействием, например, длительной иммобилизацией.

Цель настоящего исследования — изучение в сравнительном аспекте состояния системы гемостаза в условиях иммобилизационного стресса разной длительности (однократного и многократного) на фоне метаболического синдрома у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 80 половозрелых лабораторных белых крысах-самцах Wistar массой тела 250–280 г в соответствии с положениями национального стандарта РФ ГОСТ 33044-2014 “Принципы надлежащей лабораторной практики” и Европейской конвенцией по охране позвоночных животных (Стокгольм, 15.06.2006). Животных содержали в стандартных условиях вивария при искусственном освещении (день/ночь — 12 ч/12 ч), принудительной вентиляции, относительной влажности воздуха $60 \pm 5\%$ и температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Экспериментальные модели

1) Экспериментальный метаболический синдром. Индуцирование метаболических нарушений вызывали содержанием крыс в течение 6 нед. на высококалорийной диете (ВКД) с избыточным содержанием углеводов, холестерина и насыщенных жирных кислот, энергетическая ценность которой составляла не менее 3500 ккал/кг (Оберган, Григорьева, 2016).

2) Однократная иммобилизация животных на спине с фиксацией конечностей в течение 60 мин.

3) Многократное иммобилизационное воздействие путем ежедневной (в течение 5 сут каждые 24 ч) иммобилизации крыс на спине с фиксацией конечностей в течение 60 мин.

4) Сочетание у животных МС и однократной иммобилизации. Длительное содержание крыс на ВКД (в течение 6 нед.), приводящее к развитию МС, с последующей однократной иммобилизацией.

5) Сочетание у животных МС и многократной иммобилизации. Длительное содержание крыс на ВКД (в течение 6 нед.), приводящее к развитию МС, с последующей многократной иммобилизацией. При этом животные продолжали получать ВКД до окончания эксперимента.

Дизайн исследования

В ходе исследования было проведено две серии экспериментов, в которых использовали стрессогенное воздействие разной длительности: однократная и многократная иммобилизация.

В первой серии было использовано 4 группы животных по 10 особей в каждой: первая группа — интактные крысы, которые содержались на стандартном лабораторном рационе (доступ к корму и воде *ad libitum*) и не подвергались никаким манипуляциям (Контроль 1); вторая группа — крысы с МС (МС 1); третья группа — интактные животные, подвергнутые однократной иммобилизации (ОИ); четвертая группа — крысы с МС, подвергнутые однократной иммобилизации (МС 1 + ОИ). Кровь для исследования биохимических параметров брали сразу после окончания иммобилизации (43-й день эксперимента).

Вторая серия экспериментов также была проведена с использованием 4-х групп животных по 10 особей в каждой: первая группа — интактные крысы, которые содержались на стандартном лабораторном рационе (доступ к корму и воде *ad libitum*) и не подвергались никаким манипуляциям (Контроль 2); вторая группа — крысы с МС (МС 2); третья группа — интактные животные, подвергнутые многократной иммобилизации (МИ); четвертая группа — крысы с МС, подвергнутые многократной иммобилизации, при продолжении ВКД (МС 2 + МИ). Получение образцов крови для анализа производили на 47-й день эксперимента сразу после окончания последней иммобилизации.

Оценка состояния системы гемостаза

Получение образцов крови для исследования параметров гемостаза производили из яремной вены (*v. jugularis*) с использованием в качестве консерванта 3.8%-го раствора цитрата натрия в соотношении кровь : консервант = 9 : 1 сразу после окончания последней иммобилизации. Кровь центрифугировали в двух режимах: при 1000 об./мин в

течение 5 мин для получения богатой тромбоцитами плазмы и при 2000 об./мин в течение 15 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы. Для исследования показателей первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и плазменного гемостаза использовали стандартные коагулологические методы (Ляпина и др., 2012). В богатой тромбоцитами плазме крови определяли агрегацию тромбоцитов с использованием в качестве индуктора АДФ в конечной концентрации 10^{-6} М по методу Born на агрегометре “Биола” (Россия). В бедной тромбоцитами плазме проводили определение показателей плазменного гемостаза: ферментативной фибринолитической (ФФ) и неферментативной фибринолитической (НФ) активностей на нестабилизированных фибриновых пластинах и антикоагулянтную активность по тесту активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на полуавтоматическом анализаторе свертывания крови “Астра 2-01” (Россия).

Полученные данные статистически обрабатывали при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Установлены средние значения и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Данные были проанализированы на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. В случае соответствия данных закону нормального распределения для сравнения групп средних были использованы методы параметрической статистики — ANOVA с постобработкой Ньюмена—Кеулса, при несоответствии применяли метод непараметрической статистики с критерием Краскела—Уоллиса при статистической значимости различий ($p < 0.05$) в обоих случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования показано, что в результате длительного потребления ВКД (на 43-й день эксперимента) у животных группы МС 1 по отношению к группе Контроль 1 наблюдалось повышение агрегации тромбоцитов на 33% и свертываемости крови по тесту АЧТВ на 25%. При этом установлено угнетение параметров фибринолиза плазмы крови: ФФ и НФ уменьшались на 33 и 30% соответственно по сравнению с Контролем 1. В группе животных ОИ после однократной иммобилизации также выявлено снижение фибринолитической активности крови как ферментативного, так и неферментативного характера на 29 и 38% соответственно. Одновременно наблюдалось ускорение времени свертывания по тесту АЧТВ на 28% относительно группы Контроль 1. При этом однократная иммобилизация не оказала значимого влияния на изменение агрегации тромбоцитов. У животных группы МС 1 + ОИ, то есть при однократной иммобилизации в течение 60 мин на фоне МС возникало состояние гиперкоагуляции и гипофибринолиза за счет усиления агрегации тромбоцитов под действием АДФ на 52%, умень-

Таблица 1. Параметры гемостаза плазмы крови при однократной иммобилизации intactных крыс и крыс с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Группы животных	ФФ, мм ²	НФ, мм ²	АЧТВ, с	Агрегация тромбоцитов, %
Intactные крысы (Контроль 1)	14.2 ± 0.6	24.0 ± 0.6	32.3 ± 1.5	100.0 ± 5.3
Крысы с МС (МС 1)	9.5 ± 0.5**	16.8 ± 0.4**	24.2 ± 1.2**	133.3 ± 7.4*
Однократная иммобилизация intactных крыс (ОИ)	10.1 ± 0.8*	14.9 ± 0.7**	23.3 ± 1.4**	109.8 ± 3.4
Однократная иммобилизация крыс с МС (МС 1 + ОИ)	8.5 ± 0.7**	15.6 ± 0.6**	21.0 ± 1.1**	152.2 ± 4.7**

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб группы Контроль 1; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Таблица 2. Параметры гемостаза плазмы крови при многократной иммобилизации intactных крыс и крыс с метаболическим синдромом ($M \pm m$)

Группы животных	ФФ, мм ²	НФ, мм ²	АЧТВ, с	Агрегация тромбоцитов, %
Intactные крысы (Контроль 2)	14.0 ± 0.7	23.4 ± 1.0	30.9 ± 1.4	100.0 ± 4.5
Крысы с МС (МС 2)	8.7 ± 0.6**	15.0 ± 0.8**	21.6 ± 1.1**	146.3 ± 8.4**
Многократная иммобилизация intactных крыс (МИ)	10.1 ± 0.5*	18.3 ± 0.9*	24.4 ± 2.0*	135.6 ± 7.4*
Многократная иммобилизация крыс с МС (МС 2 + МИ)	8.4 ± 0.6**	14.7 ± 0.7**	18.5 ± 1.2**	215.5 ± 9.7**

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб группы Контроль 2; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

шения антикоагулянтной активности на 35%, а также снижения фибринолитической активности крови как неферментативной, так и ферментативной природы на 35 и 40% соответственно по сравнению с intactными крысами (табл. 1).

Таким образом, развитие метаболического синдрома при содержании крыс на ВКД, так же, как и воздействие однократной иммобилизации, приводило к депрессии функции противосвертывающей системы, проявляющейся снижением антикоагулянтных и фибринолитических свойств крови. Сочетание однократного стрессогенного иммобилизационного воздействия и нарушений метаболизма у крыс вызывало более выраженное снижение фибринолиза, антикоагулянтной активности крови и усиление агрегации тромбоцитов.

В следующей серии экспериментов intactных крыс или животных с МС подвергали многократной иммобилизации в течение 5 сут. В результате исследований было показано, что после окончания последней процедуры иммобилизации в группе МИ наблюдалось снижение антикоагулянтной активности на 21%, а фибринолитической активности на 28% (ФФ) и 22% (НФ) по отношению к группе Контроль 2. При этом АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов была выше на 36%. У животных группы МС 2 увеличение длительности применения ВКД на 47-й день эксперимента способствовало усилению прокоагулянтных свойств плазмы крови: АЧТВ укорачивалось на 30% по

сравнению с Контролем 2, ФФ и НФ плазмы крови уменьшались на 38 и 36% соответственно. При этом агрегация тромбоцитов была повышена на 46% относительно группы Контроль 2. При моделировании многократного иммобилизационного воздействия у крыс с МС при продолжении содержания их на ВКД (группа МС 2 + МИ) выявлено усиление агрегации тромбоцитов более чем в 2 раза, а также снижение АЧТВ на 40% по сравнению с intactными животными (Контроль 2). Следует отметить, что это сопровождалось снижением фибринолитического потенциала крови: ФФ и НФ уменьшались на 40 и 37% соответственно (табл. 2).

Таким образом, увеличение периода содержания крыс на ВКД приводило к прогрессированию прокоагулянтных свойств крови. Применение многократного иммобилизационного воздействия у intactных крыс в сравнении с однократной иммобилизацией способствовало более выраженному повышению агрегации тромбоцитов. Моделирование многократного стрессогенного воздействия у крыс с МС приводило к еще большей активации первичного звена гемостаза вследствие значительного возрастания агрегации тромбоцитов под действием АДФ, а также повышения свертывающего потенциала крови за счет снижения антикоагулянтной и фибринолитической активностей.

Проведенные в настоящем исследовании эксперименты были направлены на изучение состояния системы гемостаза в условиях однократного

и многократного иммобилизационного стресса у животных с МС. Для этого была создана модель гиперкоагуляции, основанная на сочетании иммобилизационного воздействия разной длительности и метаболических нарушений у крыс.

Нами установлено, что содержание крыс на ВКД в течение 42 дней приводило к снижению противосвертывающих свойств, а именно антикоагулянтной, фибринолитической и антитромбоцитарной активностей крови. Удлинение периода содержания крыс на ВКД вызывало дальнейшее нарастание прокоагулянтного потенциала плазмы крови.

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с полученными ранее (Оберган, Григорьева, 2016). Депрессия противосвертывающей системы и гиперкоагуляция, развивающиеся при МС, могут быть обусловлены появлением в крови воспалительных цитокинов из семейства аларминов, что приводит к возрастанию экспрессии тканевого фактора и тромботическим осложнениям (Кузник и др., 2013), снижению фибринолитической активности и повышению уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа вследствие эндотелиальной дисфункции (Mohd Nor et al., 2018), а также к уменьшению количества эндогенного гепарина (Оберган, Григорьева, 2016).

По мнению многих исследователей, гипокинезия по мере возрастания урбанизации становится все более значимым стрессорным фактором современности. Снижение двигательной активности рассматривается как причина возникновения многих заболеваний, связанных с нарушением свертываемости крови и возникновением предтромботических состояний (Баринов и др., 2011; Шахматов, 2011).

В нашем исследовании было показано, что как однократная, так и многократная иммобилизация intactных крыс приводила к гиперкоагуляции и гипофибринолизу. При этом применение многократного иммобилизационного воздействия вызывало более выраженное усиление агрегации тромбоцитов.

Сочетание стрессогенного иммобилизационного воздействия разной длительности (однократно или ежедневно многократно) и метаболических нарушений в организме крыс способствовало прогрессированию состояния гиперкоагуляции. Обращает на себя внимание факт значительного возрастания агрегации тромбоцитов под действием АДФ, что указывает на преимущественный вклад активации именно сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в возникновении гиперкоагуляционных сдвигов в данных условиях эксперимента. Как известно, повышение агрегационной активности тромбоцитов является одним из первых признаков стимуляции свертывания крови (Sang et al., 2021). Ранее нами также было показано, что в крови животных с МС снижались уровни маркеров функции эндотелия — активность тканевого активатора плазминогена и метаболитов оксида азота, что указывает на возникновение эндотелиальной дис-

функции при метаболических нарушениях (Григорьева и др., 2019), которая, как известно, вносит существенный вклад в развитие гиперкоагуляции при МС (Grandl, Wolfrum, 2018).

Некоторые авторы также отмечают взаимосвязь увеличения интенсивности воздействия или появления дополнительного стрессора с нарастанием неблагоприятных сдвигов со стороны системы гемостаза, ведущих к развитию предтромботического состояния (Шахматов, 2011). Известно, что во время авиаперелетов снижается барометрическое давление и возникает гипоксия, которая может приводить к угнетению фибринолиза и способствовать прокоагулянтным сдвигам крови. Также могут иметь значение стрессовые реакции на изменение окружающей среды (Баринов и др., 2011). Эти факты подтверждают предположение, что сочетание нескольких негативных факторов могут приводить к увеличению числа случаев неблагоприятных исходов при возникновении тромбоопасных ситуаций. Поскольку представления о направленности и выраженности реакций со стороны системы гемостаза при сочетании стрессорных воздействий и различных патологий сформированы недостаточно полно, требуется дальнейшее детальное исследование этих процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют, что при моделировании как метаболических нарушений в организме крыс, так и стрессогенных воздействий разной длительности развивалось состояние гиперкоагуляции, проявляющееся депрессией функции противосвертывающей системы. Сочетание метаболических нарушений в организме крыс и стрессогенного иммобилизационного воздействия разной длительности (однократно или ежедневно многократно) способствовало прогрессирующему развитию состояния гиперкоагуляции за счет снижения антикоагулянтной активности крови, фибринолиза ферментативной и неферментативной природы и возрастания агрегации тромбоцитов под действием АДФ.

На основании полученного экспериментального материала и сопоставлении его с данными литературы можно сделать вывод, что при сочетании воздействию неблагоприятных факторов (иммобилизация на фоне МС) преимущественный вклад в развитие гиперкоагуляционных сдвигов вносит сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза вследствие повышения агрегации тромбоцитов.

Снижение двигательной активности и широкое распространение метаболических нарушений становятся все более значимыми факторами возникновения многих заболеваний, связанных с повышением свертываемости крови. Полученные экспериментальные данные могут внести значительный вклад и научную новизну в изучение проблемы нарушений реакций гемостаза и понима-

ние возможных механизмов регуляции гомеостаза при сочетанных патологических состояниях (МС + стресс), сопровождающихся тромботическими осложнениями и метаболическими расстройствами. В перспективе это позволит расширить сферу исследований и применения препаратов комбинированного действия для предупреждения сочетанных нарушений в организме.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баринов В.Е., Лобастов К.В., Кузнецов Н.А., Неверов Н.И. "Тромбоз авиапутешественников": факторы риска, особенности поражения и подходы к профилактике // *Флебология*. 2011. Т. 5. № 1. С. 8–13.
- Бокарев И.Н. Гематология для практического врача. М.: Мед. информ. агентство, 2018. 344 с.
- Григорьева М.Е., Ляпина Л.А. Роль пептидов глипролинового ряда в регуляции системы гемостаза при стрессогенных воздействиях // *Успехи соврем. биол.* 2020. Т. 140. № 1. С. 19–25.
- Григорьева М.Е., Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю. Регуляция глипролинами первичного гемостаза и сосудисто-эндотелиальной функции организма при метаболическом синдроме // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019. Т. 79. № 3. С. 32–38.
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Эпигенетическое действие регуляторных пептидов на цитокиновый профиль и систему гемостаза // *Вестн. гематол.* 2013. Т. 9. № 2. С. 29–33.
- Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М.: Адвансес солюшенз, 2012. 160 с.
- Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е. Исследование параметров гемостаза, липидного и углеводного обмена у крыс с модифицированной моделью экспериментального метаболического синдрома // *Соврем. технол. в медицине*. 2016. Т. 8. № 4. С. 303–305.
- Шахматов И.И. Влияние однократной иммобилизации различной интенсивности на реакции системы гемостаза // *Бюл. СО РАМН*. 2011. Т. 31. № 4. С. 34–38.
- Amin S.N., Gamat S.M., Esmail R.S. et al. Cognitive effects of acute restraint stress in male albino rats and the impact of pretreatment with quetiapine versus ghrelin // *J. Integr. Neurosci.* 2014. V. 13. № 4. P. 689–692.
- Boddi M., Peris A. Deep vein thrombosis in intensive care // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. V. 906. P. 167–181.
- Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors // *Int. J. Sport. Med.* 2021. V. 42. № 3. P. 199–214.
- Byard R.W. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and long-distance flights // *Foren. Sci. Med. Pathol.* 2019. V. 15. № 1. P. 122–124.
- Eftekhari S., Alipour F., Aminian O., Saraei M. The association between job stress and metabolic syndrome among medical university staff // *J. Diabet. Metab. Disord.* 2021. V. 20. № 1. P. 321–327.
- Fletcher G.F., Landolfo C., Niebauer J. et al. Promoting and exercise: JACC health promotion series // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. V. 72. № 14. P. 1622–1639.
- Ghani N.A.A., Abdullah A.A.B.M., Hamid S.A. et al. Visual loss after long-haul flight // *Eur. J. Ophthalmol.* 2022. V. 32. № 2. P. NP20–NP23.
- Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome // *Sem. Immunopathol.* 2018. V. 40. P. 215–224.
- Haider S., Naqvi F., Batool Z. et al. Pretreatment with curcumin attenuates anxiety while strengthens memory performance after one short stress experience in male rats // *Brain Res. Bull.* 2015. V. 115. P. 1–8.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. V. 191. P. 145–147.
- Koptev M.M., Vynnyk N.I. Morphological substantiation for acute immobilization stress-related disorders of adaptation mechanisms // *Wiad. Lek.* 2017. V. 70 № 4. P. 767–770.
- Kuo W., Bratzke L.C., Oakley L.D. et al. The association between psychological stress and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Obesity Rev.* 2019. V. 20. P. 1651–1664.
- Lemieux I., Despres J.-P. Metabolic syndrome: past, present and future // *Nutrients*. 2020. V. 12. № 11. P. 3501–3507.
- Lippi G., Favaloro E.J. Car travel-related thrombosis: fact or fiction? // *Semin. Thromb. Hemost.* 2018. V. 44. № 4. P. 327–333.
- Mohd Nor N.S., Saimin H., Rahman T. et al. Comparable enhanced prothrombogenesis in simple central obesity and metabolic syndrome // *J. Obesity*. 2018. V. 2018. P. 1–6. Art. 8508549.
- Myers J., Kokkinos P., Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome // *Nutrients*. 2019. V. 11. № 7. P. 1652–1670.
- Şabanoglu C. The secret enemy during a flight: economy class syndrome // *Anatol. J. Cardiol.* 2021. V. 25 (Suppl. 1). P. 13–17.
- Samarghandian S., Azimi-Nezhad M., Farkhondeh T., Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney // *Biomed. Pharmacother.* 2017. V. 87. P. 223–229.
- Sang Y., Roest M., de Laat B. et al. Interplay between platelets and coagulation // *Blood Rev.* 2021. V. 46. Art. 100733.
- Watson H.G., Baglin T.P. Guidelines on travel-related venous thrombosis // *Br. J. Haematol.* 2011. V. 152. № 1. P. 31–34.
- Wilson D., Driller M., Johnston B., Gill N. The prevalence of cardiometabolic health risk factors among airline pilots: a systematic review // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*. 2022. V. 19. № 8. P. 4848–4870.

The State of the Haemostasis System under Conditions of Immobilization Stress against the Background of Experimental Metabolic Syndrome

M. E. Grigorjeva^{a, *}, T. Y. Obergan^a, and A. V. Korobovsky^b

^aLomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

^bMoscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russia

**e-mail: mgrigorjeva@mail.ru*

The state of the haemostasis system under conditions of immobilization stress against the background of metabolic syndrome (MS) in male Wistar rats was studied. Two series of experiments were conducted using single and multiple immobilization effects. It was shown that the development of MS with prolonged maintenance of rats on a high-calorie diet led to a decrease in anticoagulant-fibrinolytic and antiplatelet potential of blood. In the plasma of intact rats subjected to both single and multiple immobilization, an increase in blood clotting and a decrease in fibrinolysis were found. At the same time, the use of multiple immobilization effects in comparison with single immobilization contributed to a more pronounced increase in platelet aggregation. The combination of both single and multiple immobilization and MS in rats caused a significant decrease in fibrinolysis, anticoagulant activity of blood and increased platelet aggregation. However, in the case of repeated immobilization exposure, an even more significant increase in ADP-dependent platelet aggregation was observed. A comparative analysis of the indicators of primary and plasma haemostasis under these experimental conditions allows us to conclude that immobilization, regardless of its duration, aggravates the state of hypercoagulation in rats with MS. Moreover, repeated immobilization stress on the background of metabolic disorders leads to more pronounced hypercoagulation shifts due to an increase in platelet aggregation by 2 times compared with intact animals.

Keywords: platelet aggregation, anticoagulant activity, immobilization stress, metabolic syndrome, fibrinolysis