

С.В. Москаленко^{1,2}, И.И. Шахматов^{1,2}, И.В. Ковалёв³, Ю.А. Бондарчук^{1,2},
О.В. Алексеева^{1,2}, О.М. Улитина^{1,2}

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ МНОГОКРАТНОМ ИЗОЛИРОВАННОМ И СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ И МЕКСИДОЛА

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Барнаул, Российская Федерация;

²ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», г. Новосибирск, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Томск, Российская Федерация

S.V. Moskalenko^{1,2}, I.I. Shakhmatov^{1,2}, I.V. Kovalev³, Yu.A. Bondarchuk^{1,2},
O.V. Alekseeva^{1,2}, O.M. Ulitina^{1,2}

RESPONSE OF THE HEMOSTATIC SYSTEM TO TO REPEATED CYCLES OF HYPERCAPNIC HYPOXIC TRAINING; EXPOSURE TO HYPERCAPNIC HYPOXIA COMBINED WITH MEXIDOL; AND ISOLATED TREATMENT WITH MEXIDOL

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;

²State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Резюме. Цель — оценить состояние системы гемостаза при многократном изолированном и сочетанном применении гиперкапнической гипоксии и мексидола. **Материалы и методы.** В эксперименте использовались крысы-самцы (60 особей) линии Wistar. Животные подвергались тренировочным циклам в виде 30-кратных ежедневных воздействий: гиперкапнической гипоксии (ГКГ) субмаксимальной интенсивности (O_2 — 9%; CO_2 — 7%); курсовому применению мексидола; гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности на фоне курсового введения мексидола. **Результаты.** При изолированном многократном воздействии ГКГ субмаксимальной интенсивности со стороны плазменного звена системы гемостаза отмечалась гиперкоагуляция на конечном этапе свертывания и повышение концентрации фибриногена. Антикоагулянтная активность плазмы крови характеризовалась повышением уровня АТ III и АРП, отмечалась активация фибринолитической системы крови. Изолированное 30-кратное курсовое введение мексидола сопровождалось снижением количества тромбоцитов и гипоагрегацией. Многократное сочетанное воздействие ГКГ и мексидола приводило к гипоагрегации тромбоцитов, а также способствовало повышению антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови. **Заключение.** При многократном воздействии умеренного по интенсивности раздражителя в виде ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось увеличение в крови отдельных факторов системы гемостаза (антитромбин III, фибриноген), а также повышение АРП и фибринолитической активности плазмы кро-

Abstract. Study objectives: The study was conducted to assess the reaction of the hemostatic system to repeated cycles of hypercapnic hypoxic training; exposure to hypercapnic hypoxia combined with Mexidol; and monotherapy with Mexidol.

Materials and methods. 60 male Wistar rats were used in the experiment. During 30 consecutive days, the animals underwent training cycles in the form of daily exposures to hypercapnic hypoxia (HCH) of submaximal intensity (O_2 — 9%; CO_2 — 7%); monotherapy with Mexidol; and cycles of hypercapnic hypoxic training of submaximal intensity combined with administration of Mexidol.

Results: In the case of isolated repeated exposure to HCH of submaximal intensity, the response of the hemostatic system revealed itself through hypercoagulation at the final stage of coagulation and increased plasma fibrinogen concentrations. The anticoagulant activity of blood plasma was characterized by an increased level of AT III and APR (antithrombin plasma reserve). Activation of the fibrinolytic system was also observed. The 30-fold course administration of Mexidol was accompanied by a reduction in the platelet count and hypoaggregation. The multiple combined effects of HCH and Mexidol led to increase of anticoagulant and fibrinolytic activity in blood plasma.

Conclusion. After repeated exposure to a moderate-intensity stimulus (HCH of submaximal intensity), an increase of certain hemostatic parameters (antithrombin III, fibrinogen) was observed, as well as an increase in ARP and plasma fibrinolytic activity, which can be considered as a manifestation of long-term adaptation of the hemostatic

ви, что можно расценить как проявление долговременной адаптации со стороны системы гемостаза. Установлено, что многократное применение мексидола в дозировке 50 мг/кг также способствует формированию долговременной адаптации со стороны системы гемостаза и может быть использовано в качестве фармакологического прекондиционирования. Многократное сочетанное воздействие гипоксии с гиперкапнией на фоне антигипоксанта вызывает у крыс более выраженные адаптивные изменения: выраженная гипоагрегация тромбоцитов, нормализация параметров коагуляционного звена системы гемостаза до уровня контрольных животных, исчезновение в кровотоке маркеров тромботической готовности, значительное увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, что способствует формированию стойкой долговременной адаптации со стороны системы гемостаза у опытных крыс.

Ключевые слова: гиперкапническая гипоксия, мексидол, гемостаз

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Москаленко Светлана Валерьевна
sunrisemsv@gmail.com

Дата поступления 11.09.2019 г.

Образец цитирования:

Москаленко С.В., Шахматов И.И., Ковалёв И.В., Бондарчук Ю.А., Алексеева О.В., Улитина О.М. Состояние системы гемостаза при многократном изолированном и сочетанном применении гиперкапнической гипоксии и мексидола. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, №3, с. 330-341, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-330-341

system to this type of stressor. The experiments revealed that repeated administration of Mexidol at a dose of 50 mg/kg also contributed to long-term adaptation of the hemostatic system and could be used as pharmacological preconditioning. The effects of multiple exposure to hypercapnic hypoxia combined with the antioxidant effects of the antihypoxic drug resulted in more evident adaptive changes in experimental rats: significant platelet hypoaggregation; normalization of the coagulation parameters of the hemostatic system to the level measured in control animals; disappearance of thrombotic readiness markers in the bloodstream, a significant increase in the anticoagulant and fibrinolytic activity of blood plasma, which contributes to a stable long-term adaptation of the hemostatic system.

Keywords: hypercapnic hypoxia, Mexidol, hemostatic system

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Moskalenko Svetlana Valerievna

inss2501@yandex.ru

Received 11.09.2019

For citation:

Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Kovalev I.V., Bondarchuk Yu.A., Alekseeva O.V., Ulitina O.M. Response of the Hemostatic System to Repeated Cycles of Hypercapnic Hypoxic Training; Exposure to Hypercapnic Hypoxia Combined with Mexidol; and Isolated Treatment with Mexidol. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 3, pp. 330-341. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-3-330-341 (In Russ)

Введение

Гиперкапническая гипоксия (ГКГ) — патологический процесс, который происходит при недостаточном снабжении кислородом тканей организма или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления, приводящая к избыточному накоплению CO_2 в крови. В настоящее время для обеспечения выживаемости человека в условиях гипоксии, сочетающейся с гиперкапнией, используются в основном средства индивидуальной защиты. Однако, их применение ограничено из-за громоздкости, большой стоимости, сложности эксплуатации и т.д. [1, 2]. При действии на организм гипоксических факторов немедленно или вскоре после начала такого воздействия возникают защитные реакции со стороны всего организма [3], в том числе и со стороны системы гемостаза, направленные на предупреждение или устранение последствий воздействия гипоксии [4].

Для того, чтобы нивелировать, или, как минимум, снизить неблагоприятные эффекты от воздействия окружающей среды, необходимо повышать неспецифическую устойчивость организма с целью формирования так называемого «эффекта адаптированности» [5, 6]. Кроме того, адаптация к периодической ис-

Introduction

Hypercapnic hypoxia (HCH) is a pathological process that occurs when the body tissues are deprived of adequate oxygen supply or if oxygen utilization during biological oxidation is impaired, which leads to excessive accumulation of CO_2 in the blood. Nowadays, personal protective equipment is mainly used to ensure human survival in conditions of hypoxia, combined with hypercapnia. However, the use of such devices is limited due to their bulkiness, high cost, complexity of operation and maintenance, etc. [1, 2]. When hypoxic factors act on the body, a protective response is triggered immediately or shortly after exposure [3]. This reaction is observed in the whole organism (including the hemostatic system) and is aimed at preventing or eliminating the effects of hypoxia [4].

To neutralize, or at least reduce adverse effects of the environmental influences, it is necessary to improve the nonspecific body stability and to enhance the so-called “adaptation effect” [5, 6]. Besides, adaptation to periodic artificially simulated hypoxia (hypoxic preconditioning) in recent years has been effectively used in various fields of clinical and preventive medicine, as well as in sports physiology [7, 8]. To achieve the “adaptation effect”, both pharmaceutical preparations and non-pharmacological

торым смешивали O_2 и CO_2 . Контроль газового состава камеры производился при помощи газоанализатора «Microlux O_2+CO_2 » (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия). Режим воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности был выбран, исходя из литературных данных [13].

Дозы препарата для крыс (из расчета 5 мг на 100 г массы тела) рассчитывали на основании среднетерапевтических доз для человека, используемой в клинической медицине и методом экстраполяции данных с применением констант биологической активности [14], длительность приема курса препарата была подобрана экспериментальным путем. Объем введения для каждой крысы был индивидуален и рассчитывался, исходя из массы тела. Все экспериментальные воздействия, которые были проведены с использованием антигипоксанта, осуществлялись через 1 час после инъекции препарата мексидола, поскольку это время необходимо для достижения максимального пика концентрации препарата в крови [15].

С целью адаптации к условиям вивария все крысы помещались в стандартные условия содержания за неделю до начала экспериментальных воздействий. Проведение экспериментов на крысах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивами — 86/609/ЕЕС. Обезболивание и умерщвление животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» [16]. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ. («Протокол № 1 от 29.01.2018 г.»).

Кровь для исследования у опытных и контрольных животных забиралась на 30-й день по завершении очередного экспериментального воздействия. Забор крови у всех групп животных выполняли на фоне наркотизации путём внутрибрюшинного введения раствора золазепама в дозе 5 мг/100 г массы тела. После наркотизации у фиксированных к малому операционному столу крыс производилась оценка болевой чувствительности путём сдавливания корня хвоста, по которой оценивали степень наркотизации животного. При удовлетворительной наркотизации животного производилось вскрытие брюшной полости и выделение печеночного синуса. Кровь для исследования забиралась в объеме 5-6 мл из воротной вены [17] в полистироловый градуированный шприц, содержащий антикоагулянт (трехзамещенный 5,5-водный цитрат натрия в концентрации 3,8% (0,11 М)). Кровь с цитратом натрия смешивалась в соотношении 9:1.

Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование агрегационной активности тромбоцитов, коагуляционного звена гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности. В качестве реагентов для оценки системы гемостаза были выбраны диагностические наборы фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) с ис-

antihypoxant were carried out one hour after the Mexidol injection, since this time was necessary to achieve the peak concentration of the drug in the blood [15].

To get adapted to the vivarium conditions, all rats were placed in standard environment one week before the experiment. All experiments were carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes and Directive 86/609 / EEC. Anesthesia and euthanasia of animals were accomplished in accordance with the “Guidelines for the Protection of Animals used for Experiments” [16]. The work was approved by the ethics committee of Altai State Medical University (ASMU), the Ministry of Health of the Russian Federation. (Protocol No. 1 of January 29, 2018).

Blood of experimental and control animals was taken for analysis on the 30th day after the completion of the last experimental exposure. Blood collection in all groups of animals was carried out under anaesthesia (zolazepam solution administered intraperitoneally at a dose of 5 mg/100g of body weight). After anesthesia, the rats were fixed on a small operating table. Pain threshold was determined using the tail flick test, which allowed assessing the degree of anesthesia. If the anesthesia level was satisfactory, the rat abdominal cavity was opened and the liver sinusoid was excised. Maximum blood draw volume for examination was 5-6 ml. Samples were drawn from the portal vein [17] using graduated polystyrene syringes containing an anticoagulant (trisodium citrate 5.5 hydrate, aqueous solution at a concentration of 3.8% (0.11 M)). Blood was mixed with sodium citrate at a ratio of nine parts blood to one part anticoagulant.

The complex of methods, used for an overall evaluation of hemostasis, included the study of platelet aggregation activity, coagulation cascade of hemostasis, anticoagulant and fibrinolytic activity. To assess the status of the hemostatic system, diagnostic reagent kits manufactured by Technologia-Standart (Russia) were chosen. The measurements were performed using the Minilab (Russia) and Trombostat-2 (Germany) coagulometers. Peripheral blood platelet counts were performed using a Drew-3 Hematology Analyzer (USA). The platelet aggregation activity was determined using a Biola Aggregometer (Russia). The level of antithrombin III was evaluated using a SF-46 spectrophotometer (Russia).

All digital data obtained during the study were subjected to statistical analysis. The findings are presented as Me [Q25; Q75], where Me is the median or the sample mean; and [Q25; Q75] are the 25th and 75th percentile.

Based on the fact that not all observed parameters obeyed the normal distribution, the statistical significance of differences among groups was evaluated using the nonparametric Mann-Whitney U test. If the p-values were less than 0.05 (typically ≤ 0.05), the differences were considered statistically significant.

To process and store the obtained experimental results, databases were created using the Microsoft Excel

пользованием коагулометров «Минилаб» (Россия) и «Тромбостат-2» (Германия). Подсчет количества тромбоцитов периферической крови проводился при помощи гематологического анализатора «Drew-3» (США). Определение агрегационной активности тромбоцитов осуществлялось при помощи агрегометра «Биола» (Россия). Уровень антитромбина III оценивался с использованием спектрофотометра «СФ-46» (Россия).

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Данные исследований представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me — медиана в выборочной совокупности; [Q25; Q75] — 25-й и 75-й перцентиль.

Исходя из того, что не все наблюдаемые признаки подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивали при помощи непараметрического U критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Для обработки и хранения полученного экспериментального материала создавали базы данных с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2010. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программ математической статистики JmpStatisticalDiscovery v 6.1.2 и Biostat 5.03 на персональном компьютере.

Результаты

Результаты исследования показателей системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении изолированного и сочетанного 30-дневного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности и мексидола, приведены в таблице.

У экспериментальных животных по завершении изолированного 30-дневного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности наблюдалась активация на конечном этапе свёртывания на основании укорочения времени полимеризации фибрин-мономеров (ВПФМ) на 14% ($p < 0,001$). При этом концентрация фибриногена повышалась на 19% ($p < 0,001$). Со стороны антикоагулянтной активности было отмечено увеличение уровня антитромбина III (АТ III) и антитромбинового резерва (АРП) плазмы крови на 14% ($p < 0,001$) и 8% ($p < 0,001$) соответственно. Фибринолитическая активность плазмы крови повышалась на 18% ($p < 0,01$).

По завершении курсового 30-дневного приема мексидола у экспериментальных животных со стороны тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлялось снижение количества тромбоцитов на 5% ($p < 0,01$) и их агрегационной функции — на 17% ($p < 0,05$). Достоверных изменений остальных показателей системы гемостаза при данном воздействии зарегистрировано не было.

По завершении сочетанного 30-кратного 20-минутного воздействия ГКГ субмаксимальной интенсивности и курсового 30-дневного приема мексидола со стороны тромбоцитарного гемостаза регистрировалось

2010 spreadsheet editor. The findings were statistically processed with the help of JMP Statistical Discovery v 6.1.2 and Biostat 5.03 user-friendly biology and medicine oriented statistical software.

Results

Table below shows the results of the study of hemostatic system parameters in rats in response to 30-day exposure to isolated HCH of submaximal intensity and exposure to HCH in combination with Mexidol.

Table

Hemostatic parameters in rats recorded at the end of 30-day exposure to hypercapnic hypoxia of submaximal intensity and exposure to hypercapnic hypoxia in combination with Mexidol

Research methods	30-fold exposure		
	HCH (n=10)	Mexidol (n=10)	HCH+Mexidol (n=10)
Platelets $\times 10^9$ /l	484.0 [475.0÷494.5] (Δ -2%)	455.0** [446.8÷458.3] (Δ -5%)	487.5*** [478.0÷495.8] (Δ -5%)
ADP-induced platelet aggregation, max. value	21.4 [20.5÷22.9] (Δ +1%)	17.4* [16.9÷17.9] (Δ -17%)	17.4** [16.8÷18.2] (Δ -26%)
Silicone time, s	225.0 [220.8÷227.5] (Δ +4%)	217.0 [214.8÷221.8] (Δ +2%)	231.0 [223.0÷237.0] (Δ +2%)
APTT, s	15.4 [15.0÷15.9] (Δ -3%)	16.1 [15.5÷16.4] (Δ +1%)	15.8 [15.0÷16.4] (Δ -1%)
Prothrombin time, s	24.1 [22.5÷25.2] (Δ +8%)	22.1 [21.6÷23.8] (Δ +1%)	22.4 [21.3÷22.7] (Δ +5%)
Thrombin time, s	43.2 [41.9÷44.9] (Δ +8%)	44.7 [41.8÷46.7] (Δ +4%)	43.9 [42.4÷44.7] (Δ -1%)
PT of SFMC, s	52.2*** [51.3÷53.9] (Δ -14%)	62.4 [60.2÷64.8] (Δ +5%)	59.4 [58.5÷61.0] (Δ -1%)
Fibrinogen, g/l	3.8*** [3.6÷3.9] (Δ +19%)	3.1 [3.0÷3.3] (Δ +7%)	2.9 [2.5÷3.0]
SFMC, mg/100ml	3.0 [3.1÷3.4]	3.0 [3.1÷3.5]	3.3 [3.0÷3.5] (Δ +10%)
Antithrombin III, %	115.4*** [113.9÷117.4] (Δ +14%)	98.2 [95.0÷99.3] (Δ +4%)	103.7 [102.5÷108.7] (Δ +1%)
Antithrombin plasma reserve, %	94.3*** [92.8÷97.3] (Δ +8%)	88.3 [86.0÷90.9] (Δ +1%)	94.8** [92.5÷96.3] (Δ +8%)
Spontaneous euglobulin fibrinolysis, min	465.0** [427.5÷502.5] (Δ -18%)	600.0 [570.0÷630.0] (Δ -5%)	510.0*** [487.5÷540.0] (Δ -19%)

Notes: The data are presented as follows: Me is the sample mean; [25÷75] are the sample percentiles; n is the number of observations; p is the level of statistically significant difference of the compared indicators; Δ — the difference in the hemostatic parameters in the

уменьшение количества тромбоцитов на 5% ($p < 0,001$) и снижение их агрегационной способности на 26% ($p < 0,01$). Изменений в состоянии коагуляционного звена системы гемостаза выявлено не было. Со стороны антикоагулянтной активности регистрировалось повышение АРП плазмы крови на 8% ($p < 0,01$). Кроме того, наблюдалось повышение фибринолитической активности, что проявлялось в укорочении времени спонтанного лизиса эуглобулинов на 19% ($p < 0,001$).

Таблица

Показатели системы гемостаза у крыс, зарегистрированные по завершении изолированного и сочетанного 30-дневного воздействия гиперкапнической гипоксии субмаксимальной интенсивности и мексидола

Методы исследования	30-дневное воздействие		
	ГКГ (n=10)	Мексидол (n=10)	ГКГ + мексидол (n=10)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	484,0 [475,0÷494,5] (Δ -2%)	455,0** [446,8÷458,3] (Δ -5%)	487,5*** [478,0÷495,8] (Δ -5%)
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, макс. знач.	21,4 [20,5÷22,9] (Δ +1%)	17,4* [16,9÷17,9] (Δ -17%)	17,4** [16,8÷18,2] (Δ -26%)
Силиконовое время, с	225,0 [220,8÷227,5] (Δ +4%)	217,0 [214,8÷221,8] (Δ +2%)	231,0 [223,0÷237,0] (Δ +2%)
АПТВ, с	15,4 [15,0÷15,9] (Δ -3%)	16,1 [15,5÷16,4] (Δ +1%)	15,8 [15,0÷16,4] (Δ -1%)
Протромбиновое время, с	24,1 [22,5÷25,2] (Δ +8%)	22,1 [21,6÷23,8] (Δ +1%)	22,4 [21,3÷22,7] (Δ +5%)
Тромбиновое время, с	43,2 [41,9÷44,9] (Δ +8%)	44,7 [41,8÷46,7] (Δ +4%)	43,9 [42,4÷44,7] (Δ -1%)
ВПФМ, с	52,2*** [51,3÷53,9] (Δ -14%)	62,4 [60,2÷64,8] (Δ +5%)	59,4 [58,5÷61,0] (Δ -1%)
Фибриноген, г/л	3,8*** [3,6÷3,9] (Δ +19%)	3,1 [3,0÷3,3] (Δ +7%)	2,9 [2,5÷3,0]
РФМК, мг/100 мл	3,0 [3,1÷3,4]	3,0 [3,1÷3,5]	3,3 [3,0÷3,5] (Δ +10%)
Антитромбин III, %	115,4*** [113,9÷117,4] (Δ +14%)	98,2 [95,0÷99,3] (Δ +4%)	103,7 [102,5÷108,7] (Δ +1%)
Антитромбиновый резерв плазмы, %	94,3*** [92,8÷97,3] (Δ +8%)	88,3 [86,0÷90,9] (Δ +1%)	94,8** [92,5÷96,3] (Δ +8%)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	465,0** [427,5÷502,5] (Δ -18%)	600,0 [570,0÷630,0] (Δ -5%)	510,0*** [487,5÷540,0] (Δ -19%)

Примечание: данные представлены в виде Ме — медиана выборки; [25÷75] — проценти выборки; n — число наблюдений; p — уровень статистической значимости различий сравниваемых показателей; Δ — разница показателей системы гемостаза

experimental groups relative to the control groups (in percent); the statistically significant difference with the data of the control group is indicated as: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$; aPTT is activated partial thromboplastin time; SFMC is soluble fibrin-monomer complexes; PT of SFMC is the polymerization time of soluble fibrin-monomer complexes.

Upon completion of a 30-day experimental group exposure to isolated HCH of submaximal intensity, coagulation activation was observed at the final stage due to a 14% ($p < 0.001$) reduction in the fibrin polymerization time (FPT). At the same time, the fibrinogen concentration increased by 19% ($p < 0.001$). As regards the anticoagulant activity, the levels of antithrombin III (AT III) and antithrombin plasma reserve (ARP) increased by 14% ($p < 0.001$) and 8% ($p < 0.001$), respectively. The fibrinolytic activity of blood plasma showed an 18% ($p < 0.01$) increase.

Upon completion of a 30-day course of Mexidol, the platelet count in experimental animals decreased by 5% ($p < 0.01$) and platelet aggregation reduced by 17% ($p < 0.05$). No other significant changes in the hemostatic parameters were recorded under this treatment.

Upon completion of the combined 30-fold 20-minute exposure to HCH of submaximal intensity and a 30-day course of Mexidol, a 5% ($p < 0.001$) decrease in platelet count and a 26% ($p < 0.01$) reduction in their aggregation ability were observed. No changes in the coagulation cascade of the hemostatic system were detected. As regards the anticoagulant activity, an 8% ($p < 0.01$) increase in antithrombin plasma reserve was recorded. In addition, an increase in fibrinolytic activity was observed, which was manifested through a 19% ($p < 0.001$) reduction in spontaneous euglobulin clot lysis.

Discussion

Thus, repeated exposure to HCH of submaximal intensity significantly changed the hemostasiological pattern that we recorded earlier describing a single exposure to HCH with similar parameters [18]. After 30 days of training, thrombotic readiness, which was observed after a single exposure, was characterized by normalization of the platelet factors and most of the plasma hemostatic parameters (with the exception of a slight reduction in the fibrin polymerization time). At the same time, an increase in fibrinogen concentration was recorded, which may indicate a gradual decrease in consumption and a compensatory increase in fibrinogensynthesis during 30-day training of experimental rats after hypoxic preconditioning. During the experiments, an increase in the anticoagulant and fibrinolytic activity of blood plasma was also observed. This fact is also confirmed by the studies showing that repeated exposure to HCH is accompanied by an increase not only in anticoagulant [19-22], but also in fibrinolytic activity [19, 20, 22].

Thus, a significant increase of several factors, which regulate hemostasis (antithrombin III, fibrinogen), can

опытных животных относительно их величин в контроле (в процентах); статистическая значимость различий с данными контрольной группы обозначена: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; ВПФМ — время полимеризации растворимых фибрин-мономерных комплексов.

Обсуждение

Таким образом, многократное воздействие ГКГ субмаксимальной интенсивности существенно изменяло гемостазиологическую картину, зарегистрированную нами ранее при однократном аналогичном по параметрам воздействии ГКГ [18]. Состояние тромбоцитической готовности, которое было зарегистрировано при однократном воздействии по истечении 30 дней тренировок, характеризовалось нормализацией показателей тромбоцитарного звена системы гемостаза и абсолютного большинства параметров (за исключением незначительного укорочения ВПФМ) плазменного гемостаза. При этом было зафиксировано повышение концентрации фибриногена, что может свидетельствовать о постепенном снижении потребления и компенсаторном повышении синтеза фибриногена в ходе 30-дневных тренировок в организме у опытных крыс после гипоксического прекодиционирования. В ходе экспериментов было зарегистрировано также повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови. Данный факт подтверждают и работы, показывающие, что многократная ГКГ сопровождается повышением не только антикоагулянтной [19-22], но и фибринолитической активности [19, 20, 22].

Таким образом, существенное увеличение в крови отдельных факторов системы гемостаза (антитромбин III, фибриноген), можно расценить как формирование «структурного следа» адаптации, а, в совокупности с повышением АРП и фибринолитической активности, данное состояние системы гемостаза является проявлением долговременной адаптации со стороны системы гемостаза в ответ на многократное воздействие умеренных тренировок в виде ГКГ субмаксимальной интенсивности.

У экспериментальных животных при курсовом применении мексидола со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза было зафиксировано снижение количества тромбоцитов и их агрегационной функции. В работах В.А. Чукаева (2002), М.В. Корокина (2009) и Е.А. Коноваловой (2012) было установлено, что мексидол подавляет агрегацию тромбоцитов [23], ингибирует фосфодиэстеразу циклических нуклеотидов тромбоцитов и защищает клетки крови при механической травме [24, 25]. Изменений со стороны свертывающей системы плазменного гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической активности при курсовом приеме мексидола нами зафиксировано не было. Аналогичные данные были по-

be regarded as the formation of the systemic structural trace and stable adaptation, and, together with an increase in the ARP and fibrinolytic activity, this reaction of the hemostatic system is a manifestation of the system long-term adaptation in response to moderate training and repeated exposure to HCH of submaximal intensity.

In the experimental animals, which received Mexidol, a decrease in the number of platelets and their aggregation function was revealed. The works of V.A. Chukaev (2002), M.V. Korokin (2009) and E.A. Konovalova (2012) show that Mexidol suppresses platelet aggregation [23], inhibits cyclic nucleotide phosphodiesterases and protects blood cells during mechanical traumas [24, 25]. Administration of Mexidol did not lead to any changes in the plasma coagulation system, as well as in anticoagulant and fibrinolytic activity. Similar data were obtained in a number of works by other authors [26, 27].

Thus, it was found that repeated use of Mexidol at a dose of 50 mg/kg is characterized by a decrease in platelet activity and can be used as a method of pharmacological preconditioning in situations involving platelet activation of plasma hemostasis.

With multiple exposure to HCH of submaximal intensity combined with Mexidol treatment, the hemostasiological effects were synergized compared to the isolated exposure. At the same time, inhibition of platelet function (the effect of Mexidol administration) and return to the control level of the plasma coagulation factors (effect of preconditioning and HCH) were discovered. The findings may be indirectly confirmed by the data obtained by several authors who studied the isolated effects of HCH [20, 28, 29] and Mexidol [24-26]. In addition, an increase in the anticoagulant plasma reserve and activation of the fibrinolytic system were recorded, which were not observed in any experiments with isolated preconditioning. Obviously, this reaction to HCH exposure combined with Mexidol administration is non-specific. It is an instance of a positive response to eustress during long-term adaptation [22].

This fact can be regarded as a consequence of the simultaneous prolonged exposure to two adaptive factors, which allows considering this model as the most effective among the methods, which we applied during this research.

Conclusion

With repeated exposure to a moderate-intensity stimulus in the form of HCH of submaximal intensity, an increase in some hemostatic factors (antithrombin III, fibrinogen) was observed, as well as an increase in ARP and fibrinolytic activity of blood plasma, which can be considered as a manifestation of the hemostatic system long-term adaptation.

It was confirmed that the course of Mexidol at a dose of 50 mg/kg promotes long-term adaptation of the hemostatic system and can be used for pharmacological preconditioning.

The effect of repeated exposure to hypercapnic

лучены и в ряде работ других авторов [26, 27].

Таким образом, установлено, что многократное применение мексидола в дозировке 50 мг/кг характеризуется снижением тромбоцитарной активности и может быть использовано в качестве метода фармакологического preconditionирования в ситуациях, сопровождающихся активацией тромбоцитарного звена плазменного гемостаза.

При многократном сочетанном воздействии ГКГ субмаксимальной интенсивности на фоне курсового приема мексидола наблюдалась суммация гемостазологических эффектов, регистрируемых при их изолированном курсовом воздействии. При этом выявлялось угнетение тромбоцитарного звена системы гемостаза (эффект курсового приема мексидола) и возвращение к контрольному уровню параметров плазменного каскада свертывания (последствия курсового preconditionирования с помощью ГКГ). Обнаруженный факт косвенно подтверждается данными исследований ряда авторов, изучавших изолированные эффекты ГКГ [20, 28, 29] и препарата мексидола [24-26]. Кроме того, было зафиксировано повышение антикоагулянтного резерва плазмы крови и активация фибринолитической системы, что не наблюдалось ни в одной из серий экспериментов с изолированным preconditionированием. Очевидно, что такая реакция на действие ГКГ на фоне курсового приема мексидола является неспецифической и представляет собой частный случай проявления эустрессорной реакции в ходе долговременной адаптации [22].

Данный факт можно расценить как следствие одновременного длительного воздействия двух адаптирующих факторов, что позволяет расценить данную модель как наиболее эффективную из рассмотренных нами в данной работе.

Заключение

При многократном воздействии умеренного по интенсивности раздражителя в виде ГКГ субмаксимальной интенсивности отмечалось увеличение в крови отдельных факторов системы гемостаза (антитромбин III, фибриноген), а также повышение АРП и фибринолитической активности плазмы крови, что можно расценить как проявление долговременной адаптации со стороны системы гемостаза.

Установлено, что многократное применение мексидола в дозировке 50 мг/кг способствует формированию долговременной адаптации со стороны системы гемостаза и может быть использовано в качестве фармакологического preconditionирования.

Многократное сочетанное воздействие гипоксии с гиперкапнией на фоне антигипоксанта вызывает у крыс более выраженные адаптивные изменения со стороны системы гемостаза (выраженная гипоагрегация тромбоцитов, нормализация параметров коагуляционного звена системы гемостаза до уровня контрольных животных, исчезновение в кровотоке мар-

hypoxia combined with an antihypoxic drug causes more pronounced adaptive changes in the hemostatic system in rats (pronounced platelet hypoaggregation, normalization of the parameters of the coagulation cascade to the level normal for control animals, disappearance of thrombotic readiness markers in the bloodstream, and a significant increase in plasma anticoagulant and fibrinolytic activity), which contributes to the formation of long-term adaptation of the hemostatic system in experimental rats.

керов тромботической готовности, значительное увеличение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови), что способствует формированию стойкой долговременной адаптации со стороны системы гемостаза у опытных крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brambrink A., Orfanakis A. «Therapeutic Hypercapnia» after Ischemic BrainInjury: Is there a Potential for Neuroprotection? *Anesthesiology*. 2010; 112: 274-276.
2. Holliss B.A. Physiological and performance adaptations to altitude and hypoxic training. Doctor of Philosophy in Sport and Health Sciences. 2014; 4: 231-248.
3. Арабова З.У., Шукуров Ф.А., Малышева Е.В., Гулин А.В. Оценка параметров оксигенации в условиях высокогорья. *Вестник ТГУ*. 2012; 17 (4): 1282-1284.
4. Макаренко А.Н., Карандеева Ю.К. Адаптация к гипоксии как защитный механизм при патологических состояниях. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2013; 2 (100): 27–33.
5. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма: монография. М.: Медицина. 1989.
6. Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002; 1 (2): 73–78.
7. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Ек.: Медицина. 2001.
8. Гребенюк С.А., Озаровский М.Д., Дворников М.В. Применение нормобарической интервальной гипокситерапии в комплексе реабилитационно-лечебных средств в условиях многопрофильного военного санатория в аридной зоне. *Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Докл. Междунар. Академии проблем гипоксии*. - М.: Бумажная галерея. 2005; 4: 202-203.
9. Куликов В.П., Полухина М.Г., Беспалов А.Г. Влияние гипоксически – гиперкапнического preconditionирования на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2004; 3 (11): 27-32.
10. Александров О.В., Стручков П.В., Виницкая Р.С. Клинико-функциональный эффект курса интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Терапевтический архив*. 1999; 3: 28–32.
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014; 2: 134-143.
12. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии. *Медицинский альманах*. 2009; 4 (9): 193–197.
13. Куликов В.П., Беспалов А.Г., Якушев Н.Н. Эффективность гиперкапнической гипоксии в повышении толерантности головного мозга к ишемии. *Вестник восстановительной медицины*. 2009; 5 (33): 22–31.

REFERENCES

1. Brambrink A., Orfanakis A. “Therapeutic Hypercapnia” after Ischemic BrainInjury: Is there a Potential for Neuroprotection? *Anesthesiology*. 2010; 112: 274-276.
2. Holliss B.A., PhD in Sport and Health Sciences. Physiological and Performance Adaptations to Altitude and Hypoxic Training. 2014; 4: 231-248.
3. Arabova Z.U., Shukurov FA., Malysheva E.V., Gulin A.V. Features of Gas Exchange Changes in High Altitude. *Tambov University Reports*, 2012, vol. 17 (4), 1282-1284. (In Russ.).
4. Makarenko A.N., Karandeeva Yu.K. Adaptation to Hypoxia as a Defense Mechanism in Pathological Conditions]. *Bulletin of the Problems of Biology and Medicine*. 2013; 2(100), pp. 27–33. (In Russ.).
5. Kuznik B.I., Vasiliev N.V. Tsybikov N.N. The Immunogenesis, Hemostasis and Nonspecific Resistance of the Organism: monograph. M. Medicine. 1989. (In Russ.).
6. Novikov V.E., Katunina N.P. Pharmacology and Biochemistry of Hypoxia. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2002; 1 (2): 73–78. (In Russ.).
7. Strelkov, R.B., Chizhov, A.Ya. Intermittent Normobaric Hypoxia in Prevention, Cure, and Rehabilitation, Ekaterinburg: Ural'skii Rabochii, 2001. (In Russ.).
8. Grebenyuk S.A., Ozarovskiy M.D., Dvornikov M.V. The Use of Intermittent Hypoxic Training in Complex Rehabilitation and Therapeutic Measures in a Multidisciplinary Military Sanatorium in an Arid Region. *Intermittent Normobaric Hypoxic Therapy: Reports. International Academy of Problems of Hypoxia*. - M: Paper gallery. 2005; 4: 202-203. (In Russ.).
9. Kulikov V.P., Polukhina M.G., Bepalov A.G. Influence of Hypoxic-Hypercapnic Preconditioning on Hemostasis, Hemorheology and Tolerance to Cerebral Ischemia. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2004; 3 (11): 27-32. (In Russ.)
10. Aleksandrov O.V., Struchkov P.V., Vinitskaya R.S., et al. Clinical Functional Effect of Interval Normobaric Hypoxic Therapy in Patients with Chronic Obstructive Bronchitis and Bronchial Asthma. *Therapeutic Archive*. 1999; 3: 28–32. (In Russ.)
11. Levchenkova O. S., Novikov V. E. Inductors Regulatory Factor of Adaptation to Hypoxia]. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I. P. Pavlova*. 2014; 32: 134-44. (In Russ.)
12. Andreeva N.N. Experimental and Clinical aspects of the Use of Mexidol during Hypoxia. *Medical Almanac*. 2009; 4 (9): 193–197. (In Russ.)
13. Kulikov V.P., Bepalov A.G., Yakushev N.N. The Effectiveness of Hypercapnic Hypoxia in Increasing the

14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО Медицина. 2005.
15. Шулькин А.В., Косицына Н.С., Черных И.В., Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н. Влияние отечественных нейропротекторов на активность и экспрессию белка транспортера Р-гликопротеина. Российский биотерапевтический журнал. 2018; 5 (17): 87–92.
16. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609/EEC) // Official Journal of the European Communities L 262: 1 – 29.
17. Савилов П.Н., Дьячкова С.Я. Лизоцимрегулирующая функция печени при хроническом гепатите и частичной гепатэктомии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2003; 1: 108-111.
18. Москаленко С.В., Шахматов И.И., Ковалев И.В., Шахматова К.И., Вдовин В.М. Реакция системы гемостаза в ответ на гиперкапническую гипоксию максимальной интенсивности в зависимости от различных видов прекондиционирования. Казанский медицинский журнал. 2019; 4 (100): 642-649.
19. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л.: Медицина. 1983.
20. Вдовин В.М. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического и гиперкапнического воздействия: дис...канд. мед. наук: 03.03.01 / В.М. Вдовин. – Барнаул. 2006. 180.
21. Белевитин А.Б. Применение гипоксической тренировки для коррекции пограничных функциональных состояний организма. Военно-медицинский журнал. 2010; 1: 92-96.
22. Шахматов И.И. Реакции системы гемостаза на стрессорные воздействия и возможности их коррекции: дис...докт. мед. наук: 14.03.03 и 03.03.01 / И.И. Шахматов. – Барнаул. 2011. 288.
23. Чукаев С.А. Оценка фармакотерапевтической эффективности мексидола в качестве средства коррекции гипоксических ишемических и реоксигенационных повреждений. Вестник Бурятского государственного университета. 2014; 12: 19-24.
24. Корокин М.В. и др. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3 – оксопиридина. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 4 (109): 104 – 109.
25. Коновалова Е.А. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции комбинацией норвалина и мексидола. Научные ведомости Серия Медицина. Фармация. 2012; 4 (123): 175-181.
26. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А., Захаркин А.Г. Оценка состояния антиоксидантной системы крови при воздействии циклофосфана и мексидола. Кубанский научный медицинский вестник. 2008; 6 (105): 28-32.
27. Масыгин В.А., Сипров А.В., Тютяев Е.В. Влияние средств с антиоксидантным действием на структур-
- Tolerance of the Brain to Ischemia. Bulletin of regenerative medicine. 2009; 5 (33): 22–31. (In Russ.).
14. Khabriev R.U. Guidelines for Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances. M.: OJSC Medicine. 2005. (In Russ.)
15. Schulkin A.V., Kositsyna N.S., Chernykh I.V., Mylnikov P.Yu., Yakusheva E.N. The Influence of Domestic Neuroprotectors on the Activity and Expression of the Protein of the Transporter P-glycoprotein. Russian Journal of Biotherapy. 2018; 5 (17): 87–92. (In Russ.)
16. Council Directive of 24 November 1986 on the Approximation of Laws, Regulations of the Member States Regarding the Protection of Animals Used for Experimental and Other Purposes Directive (86/609 / EEC) // Official Journal of the European Communities L 262: 1 - 29.
17. Savilov P.N., Dyachkova S.Ya. Lysozyme Regulating Liver Function in Chronic Hepatitis and Partial Hepatectomy. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2003; 1: 108-111. (In Russ.).
18. Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Kovalev I.V., Shakhmatova K.I., Vdovin V.M. Reaction of the Hemostatic System in Response to Hypercapnic Hypoxia of Maximum Intensity Depending on Different Types of Preconditioning. Kazan Medical Journal. 2019; 4 (100): 642-649. (In Russ.).
19. Isabaeva V.A. The Coagulation System and Adaptation to Natural Hypoxia. L.: Medicine. 1983. (In Russ.).
20. Vdovin V.M., PhD in Medical Science. The State of the Hemostatic System with Various Types of Hypoxic and Hypercapnic Effects: Ph.D. thesis. 03.03.01 / V.M. Vdovin – Barnaul. 2006.180. (In Russ.).
21. Belevitin A.B. The Use of Hypoxic Training for Correction of Transitory Functional State of an Organism. Military Medical Journal. 2010; 1: 92-96. (In Russ.).
22. Shakhmatov I.I., PhD in Medical Science. Reactions of the Hemostatic System to Stressful Effects and the Possibility of Their Correction: Doctoral thesis. 14.03.03 and 03.03.01 / I.I. Shakhmatov. – Barnaul. 2011. 288. (In Russ.).
23. Chukaev S.A. Evaluation of the Pharmacotherapeutic Efficacy of Mexidol as a Means of Correcting Hypoxic Ischemic and Reoxygenation Damages. Bulletin of the Buryat State University. 2014; 12: 19-24. (In Russ.).
24. Korokin M.V., et al. Studying Endothelioprotective and Coronary Action of Derivatives of 3-Oxypyridine. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2009; 4 (109): 104 - 109. (In Russ.).
25. Konovalova E.A. et al. Correction of Endothelial Dysfunction with a Combination of Norvaline and Mexidol. Scientific Bulletin. Medicine and Pharmacy. 2012; 4 (123): 175-181. (In Russ.).
26. Mikulyak N.I., Kinzirskaya Yu.A., Zakharkin A.G. Assessment of the State of the Blood Antioxidant System after Treatment with Cyclophosphamide and Mexidol. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2008; 6 (105): 28-32. (In Russ.).
27. Masyagin V.A., Siprov A.V., Tyutyayev E.V. The Influence of Antioxidant Medicines on the Structural

ный и функциональный статус гемоглобина при комбинированной антибластомной химиотерапии в эксперименте. Современные проблемы науки и образования. – 2015; 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22341> (дата обращения: 05.08.2019).

28. Полухина М.Г. Влияние гипоксической гиперкапнии на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии: дис...канд. мед. наук: 14.03.03 / М.Г. Полухина. – Барнаул, 2003. 122.

29. Беспалов А.Г., Куликов В.П., Лепилов А.В. Тренировки с гипоксической гиперкапнией как средство увеличения толерантности головного мозга к ишемии. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2004; 3: 60-64.

Авторы

Москаленко Светлана Валерьевна
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
Преподаватель кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник
Российская Федерация, г. Барнаул, 656038, пр-т Ленина, 40
ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»
Российская Федерация, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4
sunrisemsv@gmail.com

Шахматов Игорь Ильич
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий кафедрой нормальной физиологии
ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»
Российская Федерация, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4
iish59@yandex.ru

Ковалев Игорь Викторович
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики
Российская Федерация, 634050, г. Томск, тр. Московский, 2
kovalew@mail.ru

Бондарчук Юлия Алексеевна
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, старший научный сотрудник
Российская Федерация, г. Барнаул, 656038, пр-т Лени-

and Functional Hemoglobin Status at the Combined Antineoplastic Chemotherapy in Experiment. Modern Problems of Science and Education. - 2015; 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22341> (date of access: 05.08.2019).

28. Polukhina M.G., PhD in Medical Science. Influence of Hypoxic-Hypercapnic Preconditioning on Hemostasis, Hemorheology and Tolerance to Cerebral Ischemia: PhD theses. Sciences: 14.03.03 / M.G. Polukhina. - Barnaul, 2003. 122. (In Russ.).

29. Bespalov A.G., Kulikov V.P., Lepilov A.V. Training with Hypercapnic Hypoxia as a Means of Increasing Tolerance to Cerebral Ischemia. Circulatory pathology and cardiac surgery. 2004; 3: 60-64. (In Russ.).

Authors

Moskalenko Svetlana Valerievna
Altai State Medical University
Assistant Professor of the Department of Normal Physiology, Junior Research Assistant
Russian Federation, Barnaul, 40, Prospekt Lenina 656038
State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine
Russian Federation Novosibirsk, 4, Timakova Street, 630117
sunrisemsv@gmail.com

Shakhmatov Igor Ilyich
Altai State Medical University
Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Normal Physiology
Russian Federation, Barnaul, 40, Prospekt Lenina 656038
State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine
Russian Federation Novosibirsk, 4, Timakova Street, 630117
iish59@yandex.ru

Kovalev Igor Viktorovich
Siberian State Medical University
Doctor of Medicine, Professor of the Department of Biophysics and Functional Diagnostics
Russian Federation 2 Moskovsky Trakt Tomsk 634055
kovalew@mail.ru

Bondarchuk Yulia Alekseevna
Altai State Medical University
Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Senior Researcher
Russian Federation, Barnaul, 40, Prospekt Lenina 656038
State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine
Russian Federation Novosibirsk, 4, Timakova Street, 630117
bondarchuk2606@yandex.ru

на, 40
ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»
Российская Федерация, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4
bondarchuk2606@yandex.ru

Алексеева Ольга Васильевна
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
Кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, старший научный сотрудник
Российская Федерация, г. Барнаул, 656038, пр-т Ленина, 40
ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»
Российская Федерация, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4
alekseeva0506@mail.ru

Улитина Оксана Михайловна
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
Кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, младший научный сотрудник
Российская Федерация, г. Барнаул, 656038, пр-т Ленина, 40
ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины»
oulitina@mail.ru

Alekseeva Olga Vasilievna
Altai State Medical University
Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Senior Researcher
Russian Federation, Barnaul, 40, Prospekt Lenina 656038
State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine
Russian Federation Novosibirsk, 4, Timakova Street, 630117
alekseeva0506@mail.ru

Ulitina Oksana Mikhailovna
Altai State Medical University
Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Junior Researcher
State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine
Russian Federation Novosibirsk, 4, Timakova Street, 630117
oulitina@mail.ru