

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ БІОЛОГІЇ, ГЕОГРАФІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
КАФЕДРА БІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА ІМУНОЛОГІЇ**

Активність агрегації тромбоцитів в умовах фізичного навантаження

Кваліфікаційна робота (проект)
на здобуття ступеня вищої освіти “магістр”

Виконала: студентка 05-211-з групи
Спеціальності 091 Біологія
Освітньо-професійної програми
Біологія
Мільохіна Катерина Сергіївна

Керівник: кандидат біологічних наук,
доцент Бесчасний С.П.

Рецензент: кандидат біологічних
наук, доцент Загороднюк Н.В.

Херсон – 2020

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. Огляд літературних джерел	6
1.1. Загальні уявлення про систему гемостазу	6
1.1.1. Первинний та вторинний гемостаз..	8
1.1.2. Послідовність активації факторів згортання крові.....	15
1.2. Протизгортальна система.....	18
1.3. Біологічно активні сполуки – природні антикоагулянти.....	21
1.4. Регуляція згортання крові.....	24
1.5. Зміни периферичної крові під впливом фізичних навантажень.....	29
...	
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження	37
2.1. Організація дослідження.....	37
2.2. Метод підрахунку кількості тромбоцитів у мазку.....	38
2.3. Визначення часу згортання крові.....	38
2.4. Визначення активності ретракції згустку крові.....	38
РОЗДІЛ 3. Аналіз та обговорення отриманих результатів	40
3.1. Показники вмісту тромбоцитів у крові.....	40
3.2. Вплив фізичних навантажень на агрегаційну здатність тромбоцитів.....	41
3.3. Особливості ретракції згустку під впливом фізичних навантажень.....	43
...	
ВИСНОВКИ	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	47

ВСТУП

Актуальність теми. Система гемостазу є важливою системою підтримки системи кровообігу. Її важлива функція полягає в підтримці рідкого стану крові, зупинці крововтрати та розчинення утворених тромбів. Ця система передбачає узгоджене функціонування наступних складових: судинно-тромбоцитарний, коагуляційний та фібринолітичний гемостаз. При порушенні хоча б однієї з цих ланок відбувається розугодження у функціонуванні цілої системи. Це надалі може проявлятися постійними кровотечами, проблемами із загортальною функцією крові, або навпаки – надмірне тромбоутворення, дисеміноване внутрішньосудинне згортання [2; 8].

Активне фізичне навантаження, заняття різними видами спорту обумовлює певні функціональні зміни в організмі. На початку розвивається адаптаційний синдром, який надалі переходить у тренуваність або зрив адаптації – дистрес [5]. Безсумнівно, усі ці процеси адаптації відбуваються із залученням різних функціональних систем організму. Під впливом тренувань різної сили виникають гіпоксії, накопичення продуктів обміну, відбувається стимуляція вивільнення різних видів гормонів, продуктів імунної системи (цитокінів). Усі зазначені впливи мають відобразитися на функціонуванні кісткового мозку, диференціації мегакаріоцитів у зрілі тромбоцити [7; 19; 29].

Зважаючи на вищевикладене, проведення досліджень впливу фізичних навантажень на систему гемостазу організму є актуальним та сучасним та може мати як теоретичний так і практичний інтерес.

Мета дослідження. Дослідити показники гемостазу під впливом фізичного навантаження.

Об'єкт дослідження. Вплив фізичного навантаження на систему гемостазу.

Предмет дослідження. Показники вмісту тромбоцитів, часу агрегації

та ретракції згустку крові під впливом фізичного навантаження.

Згідно мети, об'єкту та предмету дослідження ми визначили завдання дослідження:

1. Визначити роль системи гемостазу в організмі;
2. З'ясувати вплив фізичних навантажень на вміст тромбоцитів у периферичній крові;
3. Дослідити показники агрегації тромбоцитів в умовах впливу регулярних фізичних навантажень;
4. Вивчити, яким чином фізичні навантаження впливають на показники процесу ретракції кров'яного згустку.

Методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань, використовувалися наступні методи: здійснено огляд наукової літератури з теми дослідження; проведено експериментальне дослідження вмісту тромбоцитів, агрегації та ретракції тромба.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана в межах дослідницької теми «Дослідження механізмів плейотропного впливу рекомбінантного інтерферону альфа на організм» (державний реєстраційний номер 0117U005021).

Наукова новизна. В роботі проведено оригінальне дослідження змін агрегаційних властивостей тромбоцитів в умовах впливу фізичного навантаження. Застосовано методи, які можуть використовуватися у якості експрес-діагностики змін гемостазу.

Практична новизна. Отримані результати експериментального дослідження доцільно застосувати у освітньому процесі Херсонського державного університету під час викладання курсів «Фізіологія людини і тварин», «Здоров'язберігаючі технології».

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень обговорювалися під час виступів на наукових семінарах кафедри біології людини та імунології Херсонського державного університету у 2020-2021

роках. Матеріали оприлюднено на усеукраїнській науковій конференції «Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку».

Структура роботи. Робота складається із вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів і методів дослідження, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків та списку використаних джерел із 48 найменувань. В роботі міститься 11 рисунків та 4 таблиці.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1. Загальні уявлення про систему гемостазу

Гемостатична система є організменною системою, функціональна особливість якої полягає у попередженні та зупинці кровотечі шляхом підтримання структурної цілісності стінок судин та швидкого локального тромбоутворення (з одного боку) і збереження крові у рідкому стані та її об'єму у кров'яному руслі за постійного транскапілярного переходу тканинної рідини та плазми [38].

Великою системою, до складу якої входить система згортання крові, є надсистема регулювання агрегатного стану крові та колоїдів. Саме вона, за великим рахунком, підтримує сталість агрегатного стану внутрішнього середовища організму на рівні, що здатен забезпечувати нормальну життєдіяльність [6; 14].

Система регуляції агрегатного стану крові проявляє свої функції наступним чином: підтримання густини та в'язкості крові на відповідному рівні; підтримання в нормальному стані властивостей стінок судин; підтримка на оптимальному рівні вмісту факторів згортання крові у випадку травмування органів, тканин, судин [6].

Тож, до системи регуляції агрегатного стану крові відносять [14]:

- а) загортальну систему крові (судинно-тромбоцитарний та коагуляційний гомеостаз);
- б) протизгортальну систему крові (антикоагулянти та фібриноліз);
- в) нейрогуморальні механізми регуляції.

Рідкий стан крові підтримується в результаті врівноважування систем згортання, проти згортання та фібринолізу [36].

За нормальних умов клітини крові та ендотеліоцити стінок судинного русла мають негативний поверхневий заряд, а, отже, не в змозі

між собою взаємодіяти. Безперервний рух крові не є сприятливим чинником для факторів згортання досягати всередині судини критичного підвищення концентрації та починати спонтанне утворення кров'яних згустків у окремих ділянках судинної системи (рис. 1.1) [27].

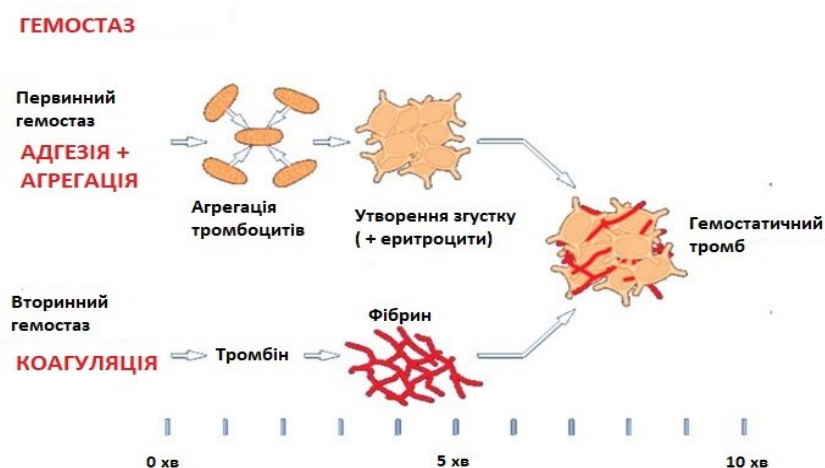


Рис.1.1. Загальна схема процесу гемостазу

Активують процес згортання крові емоційний або больовий стрес, руйнація ендотелію судин, руйнування формених елементів крові всередині судин, та пошкодження кровоносних судин та тканин на великих ділянках. А гемостаз забезпечується такими механізмами, як спазмування кровоносних судин; утворення кров'яного згустку, що закупорює пошкоджену судину [27].

Якщо утворюються мікроагрегати клітин крові у судинному руслі, то вони, а також мікрозгустки, швидко руйнуються ферментами системи фібринолізу. Згортанню крові всередині судинного русла також протидіють фактори ендотелію судин, які попереджають активацію XII фактора (ф.Хагемана) та агрегацію тромбоцитів. На поверхні ендотелію судинної стінки нашаровано деяку кількість розчинного білку-фібрину, який притягує не себе фактори згортання [6; 36].

Процес згортання крові (безпосередньо коагуляція з утворенням червоного кров'яного згустку) відбувається у 3 фази: 1. Утворення

протромбінази (тромбопластину); 2. Синтез тромбіну; 3. Модифікація фібрину із фібриногену [34; 36].

Попередня фаза містить у собі судинно-тромбоцитарний гемостаз, після фаза – два паралельних, одночасних процеси: рефракція та фібриноліз (лізис) згустку. Судинно-тромбоцитарна реакція під час пошкодження забезпечує зупинку кровотечі із судини (або т.зв. первинний судинно-тромбоцитарний гемостаз), після цього відбувається формування та закріплення тромбу (або т.зв. вторинний коагуляційний гемостаз) [6; 9; 36].

1.1.1. Первинний та вторинний гемостаз. Судинно-тромбоцитарний гомеостаз (первинний) починається зі спазму судин та завершується їхнім механічним закупорюванням агрегатами тромбоцитів через 1-3 хвилини (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1

Етапи судинно-тромбоцитарного гемостазу [6; 9; 36]

Етап	Події	Примітки
1	2	3
I. Спазм	Після пошкодження судини зовнішнім руйнівним фактором, настає первинний	У перші секунди часто спостерігається блідість тканин та відсутність

Продовження таблиці 1.1

1	2	3
---	---	---

II. Адгезія тромбоцитів до місця пошкодження	<p>Пошкодження судини створює умови для подальшого контакту тромбоцитів з субендотелієм, колагеном, сполучною тканиною. Травмована ділянка набуває позитивний заряд, а тромбоцити мають негативний заряд (рис. 1.2).</p>	<p>Білок плазми та тромбоцитів, відомий під назвою фактор Вілебрандта має активні центри. Ці центри зв'язуються з активованими тромбоцитами та колагеном. Таким чином, тромбоцити зв'язуються між собою та ділянкою пошкодженої стінки судини.</p>
	<p>Рис. 1.2. Етапи адгезії тромбоцитів до ушкодженої ділянки судини</p>	
III. Зворотна	<p>За участі рецепторів вони прикріплюються до фактору Віллебрандта, колагену, фібронектину у місці ушкодження судини.</p>	<p>Під час процесу активації – тромбоцит стає тонким, у ньому з'являються шиповидні відростки.</p>
	<p>процесу є аденозиндифосфат, адреналін, аденозинтрифосфат, йони</p>	

Продовження таблиці 1.1

1	2	3
	<p>Тромбоцити зливаються у єдину масу, яка утворює пробку, що непроникна для</p>	<p>Як результат, утворюється пухка тромбоцитарна пробка. Агрегація тромбоцитів</p>

<p>IV. Незворотна агрегація тромбоцитів, що утворює в'язкий метаморфоз</p>	<p>Виникає вторинний спазм судин, який зв'язаний з активацією тромбоцитів. Руйнування гранул тромбоцитів та вивільнення сполук – звужувачів судин (серотоніну, адреналіну, тромбоксану А2. Тромбопластин, який вивільняється, запускає механізм коагуляційного гемостазу. Таким чином, утворюються нитки фібрину (у</p>	<p>Скорочення стінки судини зменшує її просвіт, що зменшує об'єм крововтрати та зменшує кров'яний тиск у місці ушкодження.</p> <p>Зниження кров'яного тиску зменшує імовірність вимивання тромбоцитарної пробки.</p>
--	---	--

Продовження таблиці 1.1

1	2	3
<p>тромбоцитарного</p>	<p>Під впливом скорочувального білку тромбоцитів – тромбостеніну – настає</p>	<p>У нормі, дія простагліцину переважає над ефектом тромбоксану та у його</p>

У дрібних судинах зупинка кровотечі відбувається за рахунок первинного, судинно-тромбоцитарного (мікроциркуляційного) гемостазу.

Міцність утвореного тромбу залежить від величини артеріального тиску: чим він вище, тим міцнішим є тромб. Для цього потрібен механізм коагуляційного або вторинного гомеостазу [10].

Під час вторинного гемостазу процеси коагуляції фібрину забезпечують закупорювання пошкоджених судин тромбом, який містить не лише білки плазми крові, тромбоцити, та інші клітини. Коагуляційний гомеостаз забезпечує зупинку кровотечі завдяки утворенню фібринових тромбів [10].

Фактори згортання крові. У загортальній функції приймають участь наступні групи факторів, які містяться у плазмі крові, формених

елементах (еритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах) та в тканинах (рис. 1.3):

1. Фактори згортання, що містяться у плазмі;
2. Фактори згортання крові формених елементів;
3. Тканинні фактори згортання крові [6; 14].

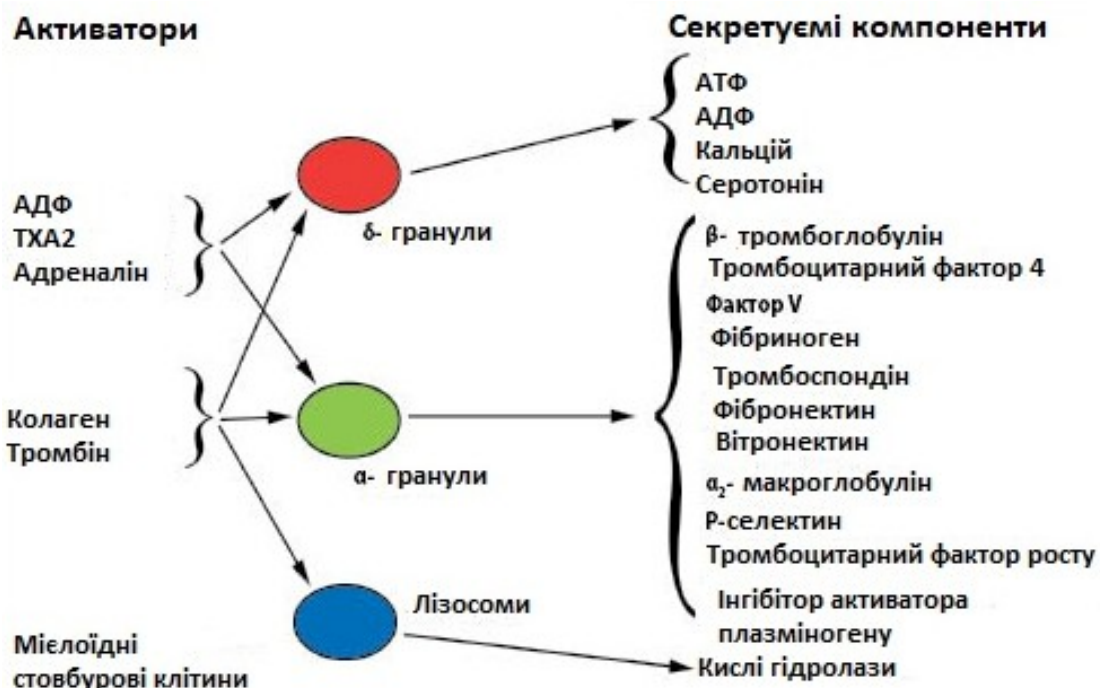


Рис. 1.3. Основні фактори згортання крові

Найбільше значення мають плазменні фактори. Вони позначаються римськими цифрами. За фізіологічних умов більшість факторів згортання крові містяться у ній в неактивному стані у вигляді неактивних форм ферментів (виключенням є IV фактор – йони кальцію) [6; 38].

Відомі фактори згортання крові представлені у таблиці 1.2:

Таблиця 1.2

Фактори, що забезпечують згортання крові [6; 9; 36]

№	Фактор	Функція
1	2	3
Плазменні фактори		
1	Фібриноген - глобулярний білок. Синтезується у печінці.	Під дією тромбіну перетворюється у фібрин. Утворює фібрилярну сітку кров'яного згустку. Стимулює загоєння.

Продовження таблиці 1.2

1	2	3
2	Протромбін глікопротеїд.	– Під впливом протромбінази він перетворюється у тромбін, який володіє протеолітичною активністю по відношенню до фібриногену.
3	Тромбопластин складається з білку апопротеїну III та фосфоліпідів.	- Він входить до складу мембран клітин крові та тканин. Являє собою матрицю, на якій відбуваються реакції утворення протромбінази.
4	Йони кальцію.	Беруть участь в утворенні комплексів, які входять до складу протромбінази. Стимулюють ретракцію згустка, агрегацію тромбоцитів, зв'язують гепарин, пригнічують фібриноліз.
5	Проакцелерин – це білок, який є необхідним для утворення тромбіну.	Зв'язує Ха-фактор з тромбіном.
7	Антигемофільний глобулін А. Утворює комплексну молекулу з ф. Віллебрандта.	Є необхідним для взаємодії IXa с X. За його відсутності розвивається гемофілія А.
8	Фактор Віллебрандта – утворюється ендотелієм судин	Необхідний для адгезії тромбоцитів та стабілізації 8-го фактору.
9	Крістмас-фактор антигемофільний глобулін.	– Є глікопротеїдом, який здатен активувати 10-й фактор. За його відсутності розвивається гемофілія-В.
10	Фактор Стьюарта-Прауера – глікопротеїд.	Входить до складу протромбінази. Активується факторами VIIa та IXa. Переводить протромбін у тромбін.
11	Плазменний попередник тромбопластину – глікопротеїд.	Активується фактором XIIa, калікреїном, високомолекулярним кініногеном.
12	Фактор Хагемана – білок. Утворюється ендотелієм лейкоцитами, макрофагами.	Здатен активуватися при контакті з чужорідною поверхнею, адреналіном, калікреїном. Він запускає процес утворення протромбінази, активує фібриноліз, активує XI фактор.
13	Фібрин-стабілізуючий фактор – фібриназа.	Синтезується фібробластами, мегакаріюцитами. Стабілізують фібрин, активує регенерацію.

Продовження таблиці 1.2

1	2	3
14	Фактор Флетчера	Активує XII фактор, плазміноген.
15	Фактор Фітцджеральда– високомолекулярний кініноген.	Він утворюється у тканинах, активується калікреїном. Активує фактори XII , XI, фібриноліз.
Тромбоцитарні фактори згортання крові		
1	F1 - тромбоцитарний акцелератор-глобулін;	
2	F2 - акцелератор тромбіну, фібринопластичний фактор;	
3	F3 - тромбоцитарний тромбопластин або тромбопластичний фактор.	Являє собою фосфоліпід мембран та гранул, вивільняється після руйнування тромбоцитів.
4	F4 - протигепариновий фактор.	Здатен зв'язувати гепарин і тим самим прискорювати процес згортання крові
5	F5 - загортальний фактор або фібриноген.	Визначає адгезію (приклеювання) та агрегацію тромбоцитів
6	F6 - тромбостенін.	Забезпечує ущільнення та скорочення кров'яного згустку. Складається з субодиниць А та М, подібних актину та міозину. Являючись АТФ-зою, тромбостенін скорочується за рахунок енергії, яка вивільнена при розщепленні АТФ
7	F7 -тромбоцитарний котромбопластин	
8	F8 - антифібринолізин	
9	F9 - фібрин-стабілізуючий фактор	
10	F10 - серотонін.	Спричиняє звуження судин та зменшення крововтрати
11	F11 - фактор агрегації - АДФ	Забезпечує адгезію тромбоцитів

Еритроцити. У еритроцитах містяться фактори, які є аналогічними тромбоцитарним: тромбопластин, АДФ, фібриназа. Руйнування еритроцита сприяє утворенню тромбоцитарної пробки та фібринового

згустку. Потужне руйнування еритроцитів є значною небезпекою, оскільки виникає загроза внутрішньо судинного згортання крові [26; 39].

Лейкоцити. У лейкоцитах містяться тромбoplastичний, антигепариновий, гепарин (базофіли), активатори фібринолізу. Моноцити та макрофаги синтезують X, IX, VII, II фактори системи згортання та апопротеїн III, який є компонентом тромбoplastину [3; 14; 36]. Саме тому, є ситуації, коли можливе виникнення внутрішньо судинного згортання крові при інфекційних захворюваннях та загальних запальних процесах (або так званий ДВС-синдром), який спричиняє смерть хворого [2; 23; 26].

Тканини (стінки судин). Простациклін – синтезується у ендотелії судин, є потужним інгібітором агрегації. Від співвідношення кількості тромбоксану (який є потужним стимулятором агрегації тромбоцитів) та простацикліну (який є інгібітором агрегації) буде залежати кількісні характеристики ступіня склеювання тромбоцитів [28].

Серед тканинних факторів найбільш важлива роль належить тканинному тромбoplastину (фактор III). Ним багаті передміхурова залоза, тканини головного мозку, легені, плацента, ендотелій. Саме тому, руйнування тканин може призводити до розвитку ДВС-синдрому [2; 27].

1.1.2. Послідовність активації факторів згортання крові. Процес згортання крові являє собою ферментативний ланцюговий процес переходу розчинного білку фібриногену у нерозчинний фібрин. Ланцюговим його називають через те, що у процесі гемокоагуляції відбувається послідовна ланцюгова реакція активації факторів згортання крові. Згортання крові є матричним процесом, оскільки активація факторів гемо коагуляції здійснюється на матриці. Матрицею можуть бути фосфоліпиди мембран зруйнованих формених елементів (головним чином II тромбоцитів) та уламки клітин тканин [6; 27].

Процес згортання крові відбувається у три етапи (рис 1.4):

1. Утворення активної протромбінази, яка утворюється біля ушкодженої судини та перетворює неактивний протромбін у тромбін.

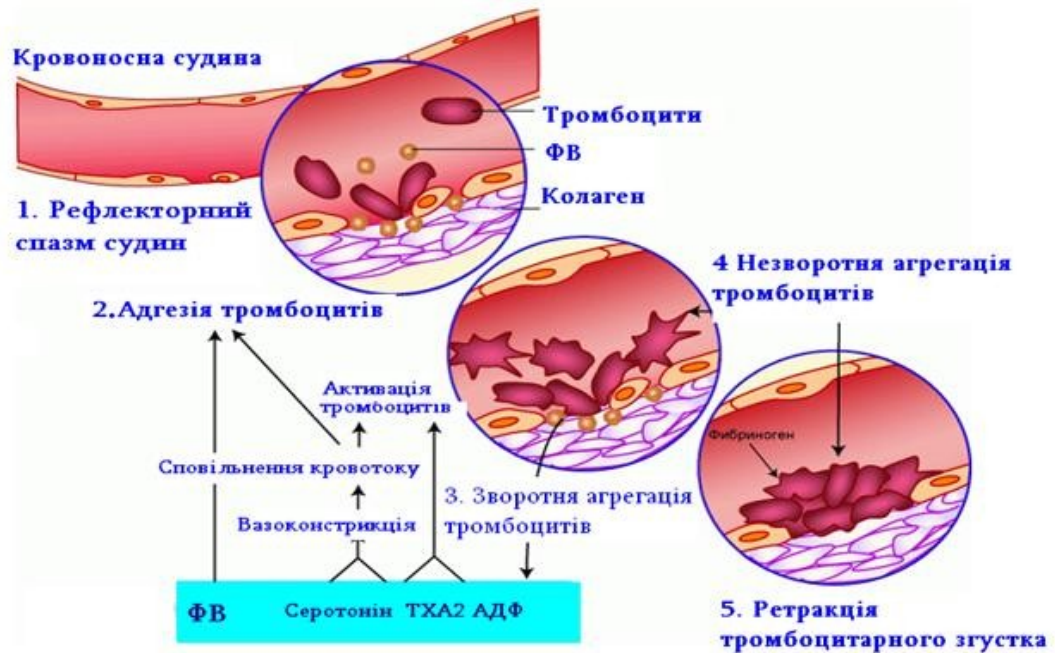


Рис. 1.4. Схема участі тромбоцитів у зупинці кровотечі

Розрізняють два шляхи формування протромбінази [6; 12; 36]:

1. Внутрішній – у випадку контакту крові з субендотелієм, компонентами сполучної тканини судинної стінки або при пошкодженні самих клітин крові.

2. Зовнішній, який активується при пошкодженні судинної стінки та оточуючих тканин.

Зовнішній механізм здійснюється за умови потрапляння уламків мембран ушкоджених клітин (це і є тканинний тромбопластин) до кровоносного русла з пошкоджених тканин та стінок судин, взаємодіючи із його плазменним фактором VII та йонами кальцію. Утворений в результаті комплекс перетворює неактивний плазменний фактор X у його неактивну фазу X_a [14; 47].

Внутрішній механізм запускається при появі зруйнованих та пошкоджених клітин крові або при контакті фактору XII з субендотелієм [46].

Перший етап активації внутрішньої системи полягає в тому, що фактор XII контактує з чужорідними поверхнями. У активації та дії фактора XII приймають участь також високомолекулярний кініноген, тромбін або трипсин.

Потім активуються фактори XI та IX. Після утворення фактора IXа формується комплекс «фактор IXа + фактор VIII + тромбоцитарний фактор 3 + йони кальцію». Цей комплекс активує фактор X.

Фактор Xa утворює з фактором V та тромбоцитарним фактором 3 новий комплекс, який називається протромбіназа. Активація протромбінази по зовнішньому шляху займає близько 15 секунд, по внутрішньому – 2-10 хвилин [6; 27; 36; 46].

Друга фаза – утворення тромбіну. Протромбіназа у присутності йонів кальцію перетворює неактивний фермент плазми протромбін у його активну форму – тромбін [6].

Третя фаза – утворення фібрину. Перетворення розчинного фібриногену у нерозчинну форму – фібрин. Тромбін являє собою пептидазу, яка викликає частковий протеоліз молекули фібриногену, перетворюючи його у фібрин [8; 26; 36].

Ця фаза протікає у 3 етапи. Перший етап – протеолітичний. Під впливом тромбіну відбувається ферментативне розщеплення димеру фібриногену на дві субодиниці. Тромбін відщеплює від молекули фібриногену 4 пептиди (два пептиди А та два пептиди В). У результаті утворюються фібрин-мономери [13; 36].

Другий етап – полімеризаційний. У результаті полімеризації з молекул фібрин-мономерів утворюється розчинний фібрин-полімер. Полімеризація потребує обов'язкової присутності йонів кальцію [12].

Основою цього не ферментного етапу є спонтанний комплекс, який само збирається та призводить до агрегації фібрин-мономерів. Кожен з мономерів має 4 вільних центри зв'язування. Зв'язуючись ними один з одним, мономери протягом декількох секунд формують волокна фібрину.

Самозбирання фібрину здійснюється шляхом формування поздовжніх та поперекових зв'язків між фібрин-мономерами з утворенням фібрин-полімеру (або фібрину S). Волокна фібрину S легко руйнуються під впливом не лише плазміну, але й комплексних сполук, які володіють не ферментативною фібринолітичною активністю [6; 12; 36].

Третій етап – ферментативний. Під дією фібрин-стабілізуючого фактору (FXIII) утворюється нерозчинний фібрин. Фібрин-стабілізуючий фактор активується йонами кальцію та тромбіном. Під впливом активного фібрин-стабілізуючого фактору (фактор XIII активується тромбіном за присутності йонів кальцію) у фібрині утворюються додаткові дисульфідні зв'язки та сітка фібрину стає розчинною (розчинний фібрин S переходить у нерозчинний фібрин I) [6; 36; 46].

До фібринової сіті потрапляють форменні елементи крові, в результаті чого утворюється згусток крові. Надалі, з тромбом можуть статися наступні реакції:

1. Скорочення (ретракція). Спочатку згусток ще відносно пухкий та він скорочується (цей процес забезпечується білком-тромбостеніном). Згусток після скорочення ущільнюється, стає більш компактним та стягує краї рани.

2. Розчинення (фібриноліз).

Пришвидшення процесу згортання крові має назву гіперкоагуляції, сповільнення – гіпокоагуляцією [6; 27; 36].

1.2. Протизгортальна система

Незважаючи на те, що у циркулюючій крові містяться усі необхідні для її згортання фактори, вона все-ж таки залишається рідкою. Це належить до одного з параметрів гемостазу. До механізмів, які підтримують рідкий стан крові належать:

1. Гладенька поверхня ендотелію судин (попереджається активація фактору Хагемана, агрегація тромбоцитів).

2. Негативні заряди стінок судин та формених елементів крові, що забезпечує їхнє взаємне відштовхування.

3. Стінки судин вкриті тонким шаром розчинного фібрину, який володіє здатністю адсорбувати активні фактори згортання крові.

4. Значна швидкість току крові перешкоджає утворенню значної концентрації активаторів гемо коагуляції в одному місці.

5. Наявність природніх антикоагулянтів [36; 39].

Підтримка рідкого стану крові, головним чином, забезпечується природніми антикоагулянтами та фібринолізом.

Фібриноліз. Цей термін позначає процес розчинення кров'яного згустку. Вважається, що у крові постійно відбуваються перетворення невеликої кількості фібриногену у фібрин, який пізніше розчиняється. Головна функція фібринолізу полягає у відновленні просвіту кровоносної судини, яка була закупорена тромбом. В процесі коагуляції фібриноліз попереджає порушення мікроциркуляції у ділянках організму поза зоною ураження, після зупинки кровотечі. Процес руйнування тромбу пов'язаний з розщепленням фібрину та фібриногену системою ферментів, активним компонентом яких є плазмін. Плазмін гідролізує фібриноген, фактори V, VII, XII, протромбін [6; 14; 36; 48].

Фібриноліз починається відразу й одночасно с рефракцією згустка та протікає у 2 фази:

I фаза – перетворення плазменного неактивного (проферменту) плазміногену у активну його форму – плазмін.

II фаза – розщеплення тромба до пептидів та амінокислот під протеолітичним впливом плазміну [36].

Перша фаза. Перетворення плазміногену (про фібринолізину) у плазмін (фібринолізин). Плазмін у крові перебуває у неактивному стані у вигляді плазміногену та активується тканинними та «кров'яними» активаторами. Тканинні активатори плазміногену синтезуються ендотелієм судин. Вони здатні безпосередньо перетворювати плазміноген

у плазмін (це так званий зовнішній механізм). Найбільше значення серед них мають тканинний активатор плазміногену та урокіназа, яка виробляється у нирках юкстагломерулярним апаратом.

Дія кров'яних активаторів проявляється лише за присутності так званих про активаторів – профібринокіназ (так званий внутрішній механізм). Важливішими з них є лізокінази, які вивільняються клітинами крові [44].

Внутрішній шлях активації поділяють на Хагеман-залежний та Хагеман-незалежний. Залежний шлях здійснюється фактором XIIa та калікреїном. Незалежний шлях протікає за механізмом швидких реакцій та здійснюється протеїнами плазми [40].

У крові, окрім того, виявляються й інші фактори – активатори фібринолізу: трипсин, кисла та лужна фосфатаза, калікреїн-кінінова система та компонент комплементу С [12; 36].

Друга фаза. Під впливом плазміну настає розщеплення фібрину до поліпептидів (високомолекулярні фрагменти X та Y, низькомолекулярні D та E) та амінокислот. Ці фрагменти, які отримали назву продуктів деградації фібриногену/фібрину, володіють вираженими антикоагулянтними властивостями. Вони не лише інгібують тромбін, але й гальмують процес утворення протромбінази, пригнічують процес полімеризації фібрину, адгезію та агрегацію тромбоцитів. Фрагменти D та E посилюють дію на судинну стінку брадікініну, ангіотензину та гістаміну, що сприяє додатковому вивільненню з ендотелію судин активаторів фібринолізу, відповідно, пришвидшуючи фібриноліз [6; 14; 36; 48].

Окрім ферментативного, існує ще й не ферментативний фібриноліз. Він обумовлений фібринолітичним ефектом комплексних сполук гепарину з деякими гормонами, біогенними амінами та тромбогенними білками крові. Неферментним фібринолізом здійснюється процес розщеплення нестабілізованого фібрину, у результаті чого він з фібрилярної форми перетворюється в глобулярну, тим самим

відбувається очищення судинного русла від проміжних продуктів утворення фібрину [36: 38: 42].

1.3. Біологічно активні сполуки – природні антикоагулянти
Фізіологічні, або природні, антикоагулянти запобігають внутрішньо судинному зсіданню крові та запобігають процесу тромбоутворення [40].

В організмі прийнято виділяти 2 групи антикоагулянтів:

- первинні (попередники, містяться у крові до початку згортання крові);
- вторинні (утворюються в процесі згортання крові або фібринолізу) [6].

Первинні антикоагулянти поділяють на 3 групи [6; 14; 36; 48].

Антитромбін II (гепарин) – є сульфатованим полісахаридом. Здатен утворювати комплекс з анти тромбіном III, трансформуючи його у антикоагулянт негайного типу та посилюючи його ефекти, активуючи тим самим не ферментний фібриноліз.

Гепарин гальмує процес утворення протромбінази, блокує перетворення протромбіну у тромбін, пригнічує взаємодію тромбіну з фібриногеном, гальмує перебіг усіх фаз процесу гемо коагуляції [42].

Антитромбін III – плазмовий фактор гепарину. Він є альбуміноподібним білком, який переводить тромбін у неактивний мета тромбін, тобто, знижує вміст тромбіну у крові. На долю анти тромбіну III припадає 7% усієї антикоагуляційної активності плазми. Він являє собою основний плазмовий кофактор гепарину, пригнічує активність тромбіну, факторів Ха, IXa, VIIa, XIIa.

- γ_2 -глобулін. Володіє не ферментними фібринолітичними та антикоагулянтними властивостями.
- Антитромбін IV (α_2 -макроглобулін).
- α_2 -антитрипсин - інгібітор тромбіну, трипсину, плазміну.
- C1-естеразний інгібітор - інактивує каллікреїн, попереджаючи його дію на плазмін.

- Протеїн С - вітамін К-залежний білок. Активує фібриноліз.
- Протеїн S - вітамін К-залежний білок. Посилює дію протеїну С.
- Інгібітор само збірки фібрину – діє на фібрин-мономер та полімер.
- Тромбоксан – продукується м'язовими та ендотеліальними клітинами судин. Він пригнічує агрегацію тромбоцитів [6; 14; 36].

Адгезії тромбоцитів на ендотелії судин перешкоджають гепариноподібні сполуки, які секретуються мастоцитами сполучної тканини, а також простациклін, який синтезується ендотеліальними та гладенькомязовими клітинами судин, активація протеїну С на поверхні ендотелію судин. Гепариноподібні сполуки та гепарин крові посилюють антикоагуляційну активність антитромбіну III. Функцію вивільняти зі стінок судин тканинний активатор плазміногену виконує білок С, який активується тромбомодуліном (тромбін взаємодіє з рецептором тромбіну на ендотелії судин) [18; 36; 40].

Вторинні антикоагулянти. До вторинних антикоагулянтів належать фактори, які приймають участь у згортанні – продукти деградації фібриногену та фібрину, які володіють здатністю протистояти агрегації та згортанню, стимулювати фібриноліз. Таким чином, функція вторинних антикоагулянтів полягає у обмеженні внутрішньо судинного згортання крові та поширення тромбу по судинам [18; 35].

Антитромбін I (фібрин) – здатен адсорбувати значну кількість тромбіну (до 90%). Антикоагулянти, які утворюються під час фібринолізу (продукти деградації протромбіну, фібриногену та фібрину).

Метафактор Va — інгібітор фактору Хагемана.

У лабораторній клінічній діагностиці під час забору крові для дослідження для попередження згортання її у пробірці, використовують гепарин, ЕДТА (або етилендіамін оцтова кислота), сполуки, які зв'язують солі калію або натрію [18; 36; 40].

Існує велика кількість сполук, які мають плейотропний вплив на згортання крові, або мають загальноорганізмені ефекти, які проявляються на різних рівнях організації [18; 36; 40].

Однією з таких сполук є оксид нітрогену (безбарвний газ, що є одним з представників речовин із непарною кількістю електронів). Його широкий вплив на організм обумовлений здатністю реагувати з вільними радикалами та, взагалі, практично з усіма сполуками. Взагалі, ця речовина вважається міжклітинним та внутрішньоклітинним вторинним месенджером [1; 44]. Було показано, що оксид нітрогену регулює активність тромбоцитів шляхом пригнічення їх здатності до адгезії та утворення конгломератів. Низькі концентрації оксиду азоту відіграють важливу роль в реакції тромбоцитів на речовини-агоністи процесів агрегації [44]. Також оксид нітрогену є важливим фактором агрегаційно-залежної секреції тромбоцитів (підсилює чутливість тромбоцитів до пошкодженої судинної стінки, стабілізує тромбоцитарні тромби) [44]. Тож, оксид нітрогену може виявляти подвійний ефект у регуляції функції тромбоцитів. Слід зазначити, що ця сполука є важливим фактором регуляції тону судин (практично визначаючи стан мікродинаміки та стан системної гемодинаміки) [1; 44].

Оскільки система гемостазу є однією з найважливіших в організмі, то йдуть інтенсивні пошуки речовин, які могли б впливати на неї без виражених побічних ефектів.

Вивчають вплив нових сірковмісних похідних β -пінена на агрегаційну здатність тромбоцитів і гемокоагуляційну активність плазми крові людини. Отримані сульфіді і сульфоксиди пінанового ряду нормалізують спонтанну агрегацію тромбоцитів в плазмі крові та знижують її коагуляційну активність, що дозволило відноситись до них як до потенційних фармакологічних засобів для профілактики тромбофілії. Зниження агрегаційної активності тромбоцитів обумовлено в основному здатністю сульфідів і сульфоксидів пінанового ряду вибірково

блокувати P2X1 рецептори тромбоцитів [18]. Також доведено, що властивість синтезованих сірковмісних терпенів пригнічувати спонтанну активацію тромбоцитів в поєднанні з низькою токсичністю дозволяє розглядати їх як перспективні речовини для застосування в трансфізіології в якості стабілізаторів препаратів крові [18].

1.4. Регуляція згортання крові

За нормальних, не патологічних, умов багато факторів унеможливають згортання крові всередині судини (воно не відбувається, або проходить у дуже незначному ступені). Тож, тонка регуляція процесу згортання крові базується та є результатом взаємодії багатьох факторів та відбувається за участі багатьох систем [36; 37]:

1. Присутністю у плазмі цілого ряду інгібіторів про коагулянтів;
2. Багато факторів міцно зв'язуються зі згустком, що обмежує їх дію;
3. Концентрація прокоагулянтів зменшується внаслідок їхнього розведення протікаючою кров'ю. Через це тромби не утворюються у судинах зі швидким кровотоком, проте виникають при венозному стазу (при варикозному розширенні вен);
4. Прокоагулянти з крові видаляються печінкою.

У цілому, регуляція гемостазису крові здійснюється за допомогою нейрон-гуморальних механізмів. У організмі існують спеціальні хеморецептори, які реагують на концентрацію у крові тромбіну, плазміну та інших факторів загортальної та протизгортальної систем. Основним регулятором є гіпоталамус [6].

Як відомо, основними праймерами та подразниками симпатичного відділу автономної нервової системи, є ті збудження, які викликані певним комплексом психологічних та/або психофізичних впливів, що викликані відчуттям страху, ноцицептивними порушеннями, іншими стресовими станами, які спричиняють суттєве пришвидчення коагуляції крові (гіперкоагуляція) [42].

Треба зазначити, що головними гравцями у цій надскладній системі каскадної регуляції гемостазу є катехоламіни (а саме, адреналін та норадреналін). Показано, що адреналін є своєрідним пейсмейкером, що модулює та запускає цілу низку взаємопов'язаних реакцій у плазмі крові та оточуючих тканинах (рис. 1.5).

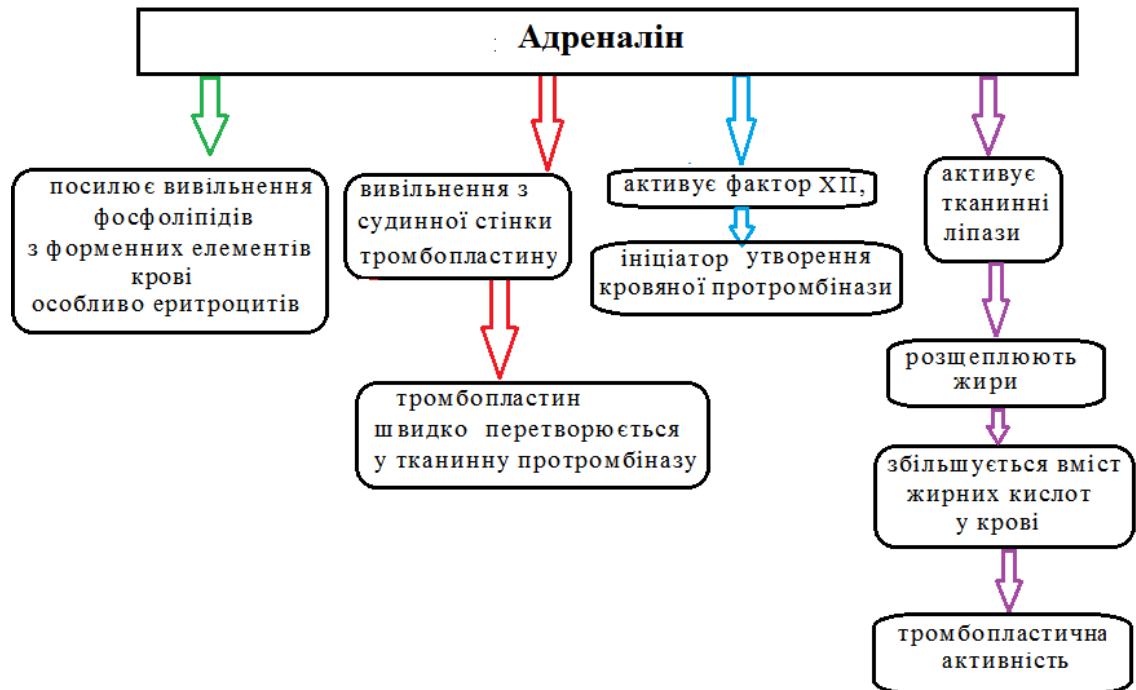


Рис. 1.5. Деякі ефекти адреналіну у плазмі крові

Треба відмітити і вагусні впливи на згортання крові. Так, подразнюючий вплив на гілки або центри блукаючого нерва або введення медіатора цієї системи – ацетилхоліну, призводить до виділення із ендотелію судинних стінок біологічно активних речовин, які, як ми показували вище, практично відповідають тим речовинам, які синтезуються та секретуються у простір судини під стимулюючій дії адреналіну. У процесі еволюційного розвитку та формування захисних реакцій організму, в системі крові (гемокоагуляційній системі) сформувалася одна реакція захисту та адаптації – гіперкоагуляція. Але ця реакція є ефективною, бо спрямована на життєво важливий пристосувальний ефект (швидку зупинку кровотечі) [6; 14; 36].

Тривалий час існувала думка про те, що може існувати первинна гіпокоагуляція. Але, доведена ідентичність ланцюжків змін при гемокоагуляції, що виникає у результаті подразнення як симпатичного, так і парасимпатичного відділів автономної нервової системи, дозволяє аргументовано свідчити про вторинність гіпокоагуляції. Адже вона завжди розвивається як результат та на базі первинної гіперкоагуляції. Механізмом такого явища є витрата деякої частини факторів згортання крові [6; 14; 36].

Гемокоагуляція може як пришвидшуватися так і уповільнюватися. Під час виконання важкої фізичної роботи, гострій або хронічній больовій стимуляції, навіть при негативних емоціях, відбувається пришвидчення коагуляції крові (активація фібринолізу), а це, в свою чергу, веде до гіперфібринолізу, який забезпечує розщеплення надлишку фібрину [23; 33; 41].

Доведено, що процес згортання крові знаходиться під координуючим впливом вищих відділів центральної нервової системи (рис. 1.6).

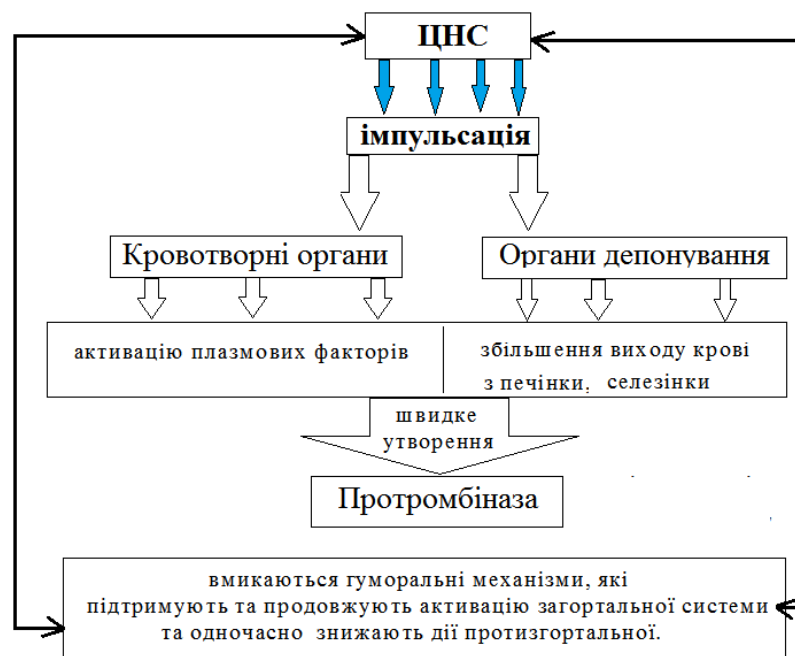


Рис. 1.6. Схематичне відображення впливів центральної нервової системи на гемостаз

Цікаво, що в цьому процесі приймає участь кора півкуль головного мозку. Цей незвичайний факт (а вегетативні процеси, зазвичай не підкоряються свідомій регуляції) підтверджується там, що зміни процесу гемо коагуляції можуть відбуватися із-за вироблених умовних рефлексів. Прямих шляхів кіркової регуляції не знайдено, але вона опосередковує свої регуляції через автономну нервову систему та гіпоталамо-гіпофізарну системи і ендокринні залози (багато гормонів мають вазоактивну дію) [6; 20]

Рефлекторна гіперкоагуляція, напевно, виникла як додатковий механізм підготовки організму до захисту від великої крововтрати.

Багато гормонів мають вплив на зсідання крові. Глюкокортикоїди, антидіуретичний гормон, соматотропний гормон, кальцитонін, тестостерон, прогестерон є первинними активаторами гіперкоагуляції та вторинними активаторами фібринолізу [10; 36].

Клітини крові швидко оновлюються, тож система згортання крові повсякчасно перебуває у активованому стані, який обумовлено руйнацією клітин. Можна умовно виділити фактори, які пришвидшують або уповільнюють процес згортання (таблиця 1.3).

Таблиця 1.3

Фактори, які впливають на швидкість гемостазу

<i>Фактори, які прискорюють процес згортання крові</i>		<i>Умови, за яких пригнічується процес згортання крові</i>
Фактор	Дія	
руйнування формених елементів крові та клітин тканин	збільшується вихід факторів, які беруть участь у згортанні крові	Зниження утворення тромбопластину та інших факторів – прокоагулянтів
йони кальцію	приймають участь у всіх основних фазах згортання крові	Активация фібринолітичної системи
тромбін		Підвищене вироблення антикоагулянтів
вітамін К	бере участь у синтезі протромбіну	Недостатності всмоктування вітаміну К у шлунково-кишковому

		тракті
тепло	згортання крові є ферментативним процесом	Зниження утворення фібриногену;
адреналін		

Підтримка рідкого стану крові забезпечується механізмами саморегуляції завдяки існуванню відповідних функціональних систем (рис. 1.7).

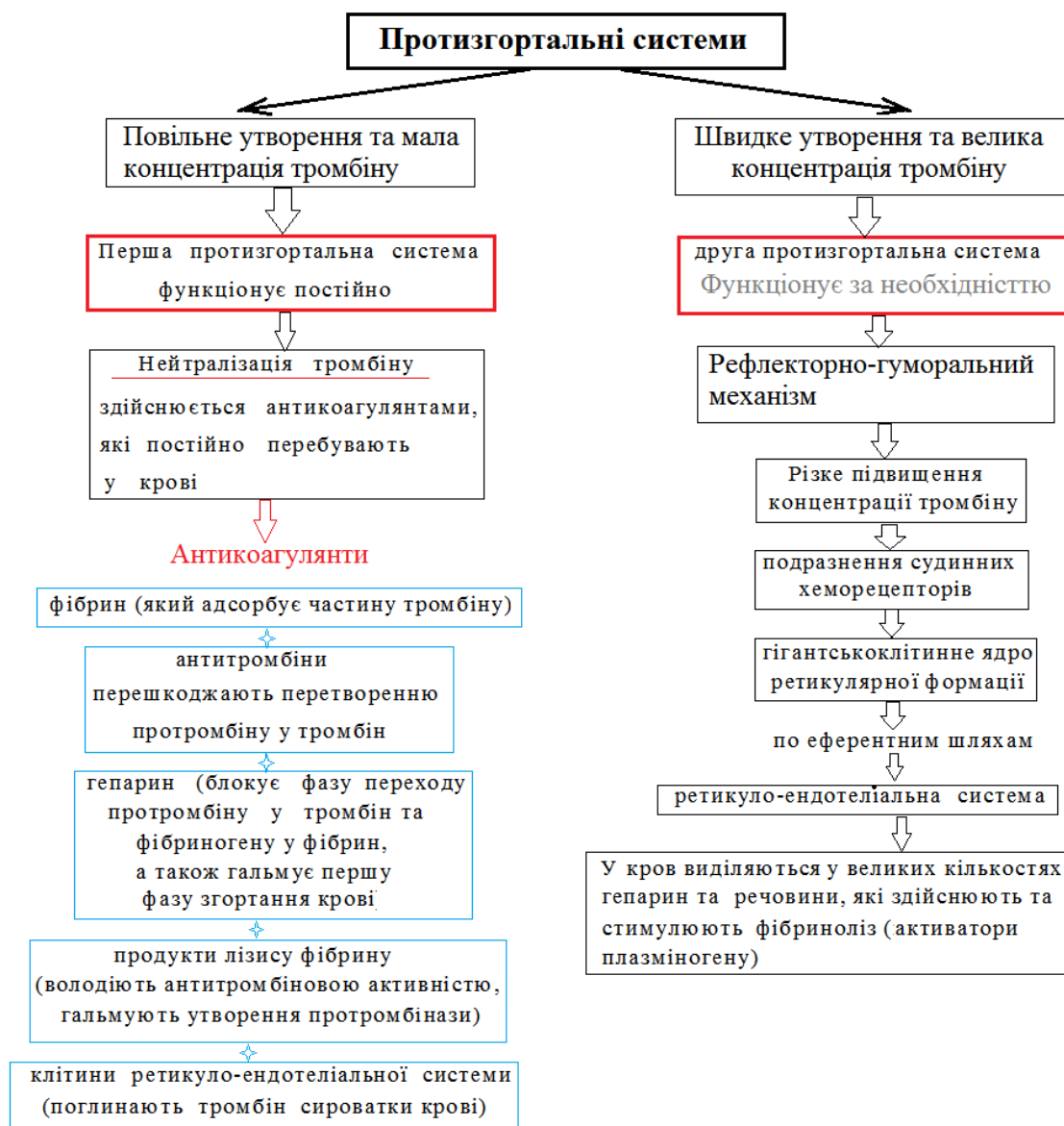


Рис. 1.7. Протизгортальні системи крові

Головними ланцюгами підтримання рідкого стану крові є загортальна та протизгортальна системи. На сьогодні прийнято виділяти

дві протизгортальні системи [27; 28]. Дія цих систем залежить від концентрації в крові, швидкості утворення та концентрації тромбіну.

1.5. Зміни периферичної крові під впливом фізичних навантажень

На сьогодні наукові публікації не повністю відображають можливості та межі використання показників периферичної крові для оцінки впливу фізичних навантажень на організм людини. Багато досліджень спрямовані на вивчення закономірностей швидкого та кумулятивного ефекту фізичного навантаження на організм людини. З'ясовано, що у спортсменів під впливом систематичних тренувань відбуваються виражені зміни у системі крові [32].

У спортсменів під впливом систематичних тренувань відбуваються виражені зміни у системі крові. Зокрема відомо, що у професійних спортсменів унаслідок тренувань відбувається збільшення об'єму циркулюючої крові, її складових та загальної кількості гемоглобіну, кількості лейкоцитів та величини гематокриту. Зміни зі сторони крові характеризуються пристосувальними характеристиками, визначають функціональну стійкість систем організму та являють собою показник адаптаційної мобільності організму [22; 31].

Відповідно, функціональна стійкість залежить від індивідуальної поліморфності та генофонду, специфіки діючих на організм факторів, статі, віку, рівня здоров'я та ступеню реактивності організму [15]. Важлива роль у цьому питанні належить тривалості та характерові спортивної діяльності. Виникнення стійких змін, які супроводжують виконання регулярних фізичних вправ, є результатом біохімічних та фізіологічних зрушень у організмі. Поява цих зрушень відображається у роботі внутрішніх органів та системи крові. Основою змін, що виникають під час виконання фізичного навантаження, є зміни направленості процесу метаболізму. В організмі відбувається підвищення швидкості

катаболічних процесів, які супроводжуються виділенням енергії та синтезом АТФ, при одночасному зниженні швидкості метаболізму [11; 34].

Зазначені зміни спричиняють покращення енергозабезпечення працюючих м'язових волокон, підвищують силу та тривалість виконуваної роботи. Регуляція метаболічних процесів відбувається на рівні нейрогуморальної регуляції [6]. Стартуючим механізмом, скоріш за все, є різке потрапляння у кров продуктів окиснення та регіонарна тканинна гіпоксія. Відповіддю на фізичне навантаження є посилення тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Це проявляється посиленням частоти дихання, частоти серцевих скорочень, збільшення швидкості кровотоку, розширення кровоносних судин та посилення кровонаповнення органів [24; 27; 34].

Посилення швидкості окислювальних процесів спричиняє вивільнення надлишкової теплової енергії, яка компенсується посиленням потовиділення. Одночасно відбувається відток крові з депо (таких як селезінка, лімфатичні вузли, червоний кістковий мозок, легені, печінка) та органів, що безпосередньо не приймають прямої участі у забезпеченні функціонування м'язів. Як результат, відбувається перерозподіл загального об'єму циркулюючої крові. У випадку, коли фізичне навантаження достатньо інтенсивної сили та досить тривала, частина плазми уходить із судинного русла до міжклітинної рідини, внаслідок чого збільшується концентрація формених елементів крові, зокрема еритроцитів які транспортують кисень. За таких умов, один і той самий об'єм крові здатен перенести більше кисню працюючим м'язам. Результатом еритроцитозу є збільшення кисневої ємності крові приблизно на 10% [11].

Негативним моментом зменшення об'єму плазми є збільшення в'язкості крові, яке утруднює роботу серця. Підвищення в'язкості крові під час виконання фізичних вправ також сприяє і посилене

потовиділення. Потужне потовиділення сприяє додатковій втраті рідкої частини плазми. Сумарне збільшення в'язкості крові може досягати до 70%. В залежності від характеру виконуваної роботи у крові підвищується рівень продуктів розпаду глікогену та м'язових білків. Продукти розпаду глікогену впливають на показники кислотно-лужної рівноваги [22; 23].

За умови помірної інтенсивності навантаження (наприклад, ходіння) вміст продуктів розпаду незначний та більшість з них не встигає повністю розщепитися до вуглекислого газу та води й відповідно елімінуватися [32].

Перші порції лактату, які дифундують з м'язів до кровоносної системи, нейтралізуються буферними системами крові. У подальшому, по мірі вичерпання ємності буферних систем, спостерігається підвищення кислотності крові, виникає компенсаторний ацидоз [16].

Для дезактивації продуктів білкового обміну у крові необхідними є додаткові концентрації лейкоцитів у крові. Збільшена кількість лейкоцитів у периферійній крові після виконання фізичного навантаження має назву «міогенний лейкоцитоз». Цей лейкоцитоз має три фази: почергове збільшення лейкоцитів на 33%, потім – на 50% та 65%. Заклучна, третя фаза, може супроводжуватися різким підвищенням рівня лейкоцитів (т.в. регенераторний тип лейкоцитозу) або навпаки – різке зниження концентрації лейкоцитів до фізіологічної норми (т.зв. дегенеративний тип). Останній тип супроводжується абсолютною лімфоеозінопенією та появою дегенеративних форм лейкоцитів, що вказує на надмірний характер навантаження. Отже, характер зміни рівня лімфоцитів в крові у відповідь на фізичне навантаження може бути одним з прогностичних ознак рівня адаптації до фізичного навантаження [19; 20].

Дослідженнями Борисової О.Л. та Вікулова А.Д. показано, що концентрація поверхневих маркерів активації судинного ендотелію у осіб,

що займаються спортом (на відміну від людей, що мають звичайне фізичне навантаження) була достовірно вище, але знаходилася в межах вікової та фізіологічної норми [4]. При визначенні концентрації фактора фон Віллебранда (потенційний показник агрегації тромбоцитів і їх адгезії), авторами встановлено, що в групі спортсменів (порівнянні із особами, що мають звичайне фізичне навантаження) ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів виявилася менше, що суперечить результатам інших дослідників [34]. Автори вважають, що агрегація тромбоцитів у спортсменів не пов'язана з концентрацією антигену фактора фон Віллебранда в крові. У не спортсменів, навпаки, був виявлений статистично значимий характер такого зв'язку. Між циркулюючими імунними комплексами і агрегацією тромбоцитів відзначався позитивний кореляційний взаємозв'язок. Також позитивним та значимим у спортсменів був зв'язок між показником sVCAM-1 та агрегацією тромбоцитів. Автори припускають, що підвищений рівень sVCAM-1 стримує активацію тромбоцитів. Це підтверджує дані про те, що в фізіологічних умовах на поверхні мембран ендотеліальних клітин судинного ендотелію (зсередини) переважають молекули антикоагулянтів. Їх велика кількість і висока активність обумовлені наявністю на поверхні ендотелію глікопротеїнів, що мають антиадгезивні властивості [4].

У роботах Медведева І.В. та Карпової Г.Г. встановлено, що у здорових молодих людей 18-22 років, які регулярно тренуються фізично у секції знарядної гімнастики, відмічаються стабільно невисокі показники перекисного окиснення ліпідів на тлі підвищення активності антиоксидантної системи тромбоцитів. Вони припустили, що саме це, багато в чому, зумовлює цих спортсменів стабільно невисоку активність тромбоцитів у периферичній крові [29: 30]. У стабільно тренуючихся по знарядній гімнастиці юнаків та дівчат встановлена постійна але невисока функціональна активність тромбоцитів пов'язана з постійністю рівня

чутливості їх рецепторів до індукторів агрегації і фактору Віллебранда (кофактор адгезії до колагену з незмінним кількістю рецепторів до них на поверхні кров'яних пластинок). Показано, що незначна активність лігандного апарату на поверхні кров'яних пластинок при значному та постійному фізичному навантаженні, є наслідком складних пристосувальних реакцій і призводить, в кінцевому рахунку, до адаптації активності та функціоналу тромбоцитів до умов зовнішнього середовища [29].

У процесі формування гомеостазу та онтогенетичного розвитку людини значне місце займає становлення індивідуалізованого функціонального стану системи тромбоцитарного гемостазу. Адже нормальний розвиток функцій організму, нормальний розвиток органів і систем багато в чому пов'язаний з оптимальною функціональною активністю тромбоцитів [31], що обумовлює певні реологічні властивості крові, її оптимальний приплив до тканин і органів, нормальний рівень артеріального тиску, резистентність до інфекційних захворювань і, нарешті, інтенсивний обмін речовин [3]. У дослідженнях показано, що у міру дорослішання молодих людей, які мають звичайний рівень фізичного навантаження але не тренуються фізично, підвищується активність тромбоцитів, зокрема, збільшується вміст їх активованих форм в кров'яному руслі, а це, в свою чергу, призводить до підвищення кількості та активності циркулюючих агрегатів різних розмірів, що обумовлює, очевидно, в міру дорослішання, подальше підвищення готовності до швидкого розгортання тромбоцитарних реакцій у більш зрілому віці (підвищення в крові фізіологічного рівня індукторів агрегації (тромбіну, АДФ, адреналіну), рост базального рівня чутливості до них тромбоцитів) [31].

Кривохижина Л. В., Сурина-Марышева Е. Ф. показали, що у результаті поодинокого фізичного навантаження субмаксимальної потужності змінюється функціональна активність тромбоцитів, а саме на

тлі міогено детермінованого тромбоцитоза підвищується адгезивна та агрегаційна здатність тромбоцитів та в цілому підвищується потенціал крові до гемостатичних реакцій [21]. Самки (дослідження проводилося на щурах) мають функціональну активність тромбоцитів вище ніж у самців. Тож, окремі тромбоцитарні реакції мають статеві відмінності. У розвитку реакцій адгезивно-агрегаційного процесу статевих розбіжностей не спостерігалось, хоча кількісні показники різняться в залежності від статі. Виявлено різноспрямовані реакції перекисного окиснення ліпідів та антиокислювальних реакцій у самок та самців. Так, у самок зменшуються кінцеві продукти перекисного окиснення (за рахунок збереження активності глутатіонредуктази та активності антиокислювальних реакцій) на тлі збільшення вмісту проміжних продуктів [21].

Показаний вплив постійних тривалих фізичних навантажень на тромбоцити. Регулярні щоденні пробіжки щурів виробили у них, на весь термін експерименту, збереження на рівні, близькому до вихідного (відраховували з 6 місяців життя) інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів в плазмі циркулюючої крові, що послаблювало їх стимулюючу активність та вплив на поверхневі структури (рецептори-ліганди) тромбоцитів. Автори роблять висновок, що регулярні фізичні навантаження помірної сили виявилися здатні зробити меншою чутливість тромбоцитів до індукторів процесів їх агрегації. На поверхні тромбоцитів, вірогідно, у експериментальних щурів зберігалася невисока щільність глікопротеїдів Ia-IIa і VI, а це основні глікопротеїди, які беруть участь в адгезії тромбоцитів (про це судили по стабільно невеликому артеріальному тиску у відповідь на колаген) [29]. Такий оптимальний рівень адгезії у експериментальних щурів на тлі фізичних навантажень забезпечувався ще і за рахунок наявності та нормальної кількості на тромбоцитах рецепторів до фактору Віллебранда, на що вказувала стабільно низький артеріальний тиск [47]. Фізичні навантаження забезпечили у щурів протягом всього часу спостереження підтримання

невеликої кількості на поверхні тромбоцитів місць фіксації тромбіну (сильного індуктора). І це відбувалося та тлі стабільно невеликої активності фосфоліпази C, стримуванням синтезу діацилгліцерола і протеїнкінази C з неактивним фосфолірування протеїнів скорочувальної системи тромбоцитів [47].

Показано, що не тільки фізичне навантаження є фактором впливу на стан гемостазу. Досліджували стан гемостазу у курсантів військових училищ. З'ясовано, що у курсантів молодших курсів агрегаційна активність еритроцитів статистично достовірно вища ніж у курсантів молодших курсів, хоча інші параметри еритроцитів залишалися в нормі. При вивченні розмірів тромбоцитарних агрегацій швидкість агрегації тромбоцитів достовірно була меншою у старшокурсників у порівнянні з молодшокурсниками. На основі цих даних автори роблять висновок про можливість використання реологічних показників крові та показників агрегації тромбоцитів (вони гарно відображають стан мікроциркуляторного русла) при оцінці адаптації курсантів до умов навчання [17].

Киперман Я.В. та співавтори досліджували роль помірних фізичних навантажень у осіб із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом [16]. У досліджуваних осіб на момент дослідження були виявлені наступні ознаки: на момент взяття в дослідження посилення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів в плазмі і тромбоцитах свідчило про ослаблення у них антиокисної системи організму (підвищене вивільнення малонового діальдегіду тромбоцитами осіб з загрозою патології є маркером високої активності метаболізму мембранних фосфоліпідів і зростання тромбоксаноутворення [48]. Позитивна дія фізичних тренувань на стан перекисного окиснення ліпідів в організмі осіб із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом, очевидно, опосередкована їх впливом на обмін речовин. Максимально такий ефект проявлявся до 8-го тижня навантажень.

Зниження виділення малонового діальдегіду тромбоцитами говорило про нормалізацію активності ферментів обміну арахідоната в тромбоцитах і наближенні до фізіологічного рівня утворення в них тромбоксану. Пригнічення надмірного синтезу пероксидази та збільшення антиокислювального потенціалу плазми на тлі поліпшення ліпідного спектра крові [16].

Показано, що у осіб із артеріальною гіпертензією позитивного ефекту можна досягнути без застосування фізичних вправ, а тільки завдяки фармакологічним препаратам [39], але фізичні вправи не мають побічних ефектів, які, неминуче, є у ліків. У досліджуваних до лікування виявлено ослаблення контролю стінки судини над активністю тромбоцитарної агрегації. Через 6 тижнів терапії за допомогою статинів у хворих відзначено посилення контролю стінки судини над виразністю тромбоцитарної агрегації [39].

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Організація дослідження

Для вирішення експериментальних завдань було сформовано дві групи досліджуваних. Загальна кількість досліджуваних складала 28 осіб чоловічої статі віком від 20 до 25 років. Відбір було проведено після опитування, в якому було з'ясовано, що досліджувані не вживають лікарських засобів та не менше трьох разів на тиждень займаються фізичними вправами, серед яких біг (не менше 15 хв), силові тренування (підтягування або віджимання), присідання. Чоловіки цієї групи були у кількості 16 осіб. Контрольна група складалася із 12 осіб, які не займаються спортом та не відвідують спортивних секцій. Усі досліджувані дали добровільну згоду на маніпуляції.

Дослідження проводилося два рази – на початку місяця (коли почалися тренування) та наприкінці, через 30 днів. Для визначення активності загортальної функції крові у досліджуваних збирали капілярну кров із дотриманням усіх вимог асептики [25].

Для збирання капілярної крові використовували одноразову систему збору Т.М. «Мікровет» (рис 2.1).



Рис. 2.1. Взяття капілярної крові за допомогою системи «Мікровет»

Проби крові брали у один і той самий період часу, оскільки рівень тромбоцитів у крові коливається відповідно до періоду доби.

2.2. Метод підрахунку кількості тромбоцитів у мазку

Підрахунок кількості тромбоцитів здійснювався за методом Фанно. Цей метод заснований на тому, що проводиться за допомогою мікроскопа підрахунок тромбоцитів у зафарбованих мазках крові на 1000 еритроцитів.

Після взяття крові до пробірки з антикоагулянтом (у нашому випадку це був розчин етилендіамінотетраацетату натрію, ЕДТА) робили мазки крові та зафарбовували їх за методом Романовського-Гімзи після відповідної фіксації 96% етиловим спиртом [25; 26].

2.3. Визначення часу згортання крові

Метод визначення часу згортання крові проводили за Бюркером. Для цього, у заглиблення предметного скла (або часового скельця) поміщали 1 краплю дистильованої та прокип'яченої води та опускали в неї 1 краплю крові без антикоагулянта. Момент взяття крові відмічали на секундомірі.

Через 30 секунд за допомогою скляної палички з відтягнутим кінцем перевіряли наявність процесу згортання. Після кожної перевірки скляну паличку вимивали та висушували (або використовували нову). Процедуру перевірки продовжували до тих пір, поки не з'явиться перша ниточка фібрину [25].

2.4. Визначення активності ретракції згустку крові

Для визначення активності ретракції згустку використовували непрямий метод. Для цього до градуйованих пробірок вносили

однаковий об'єм крові без антикоагулянта та поміщали досліджувані зразки до термостату за температури 37° . Початок ретракції виявляли шляхом оцінки появи плазми крові над поверхнею згустка (рис. 2.2).



Рис. 2.2. Схема дослідження ретракції згустка крові

Оскільки зразок крові містив ЕДТА, для активації ретракції згустку до пробірок вносили 2мМ хлориду кальцію (з аптечних ампул). Через годину проводили центрифугування протягом 15 хвилин при 3000 обертів та за формулою по Рутберг ($R (\%) = (F2 \times 50) / V$) визначали величину ретракції згустка [25].

Таким чином, для встановлення впливу фізичної активності у чоловіків було проведено підрахунок кількості тромбоцитів, часу згортання крові та активності ретракції згустка.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1. Показники вмісту тромбоцитів у крові

Безсумнівно, тромбоцити відіграють визначальну роль у зупинці крововтрати, визначають значну частину фізіологічних функцій, окрім участі в гемостазі. Вони утворюються у кістковому мозку та мають велику кількість рецепторів, які відповідають за реагування на біологічно активні сполуки, зокрема гормони, гормоноподібні речовини, цитокіни.

Проведене дослідження кількості тромбоцитів у мазку периферійної крові показало певні відмінності між групами (рис. 3.1).

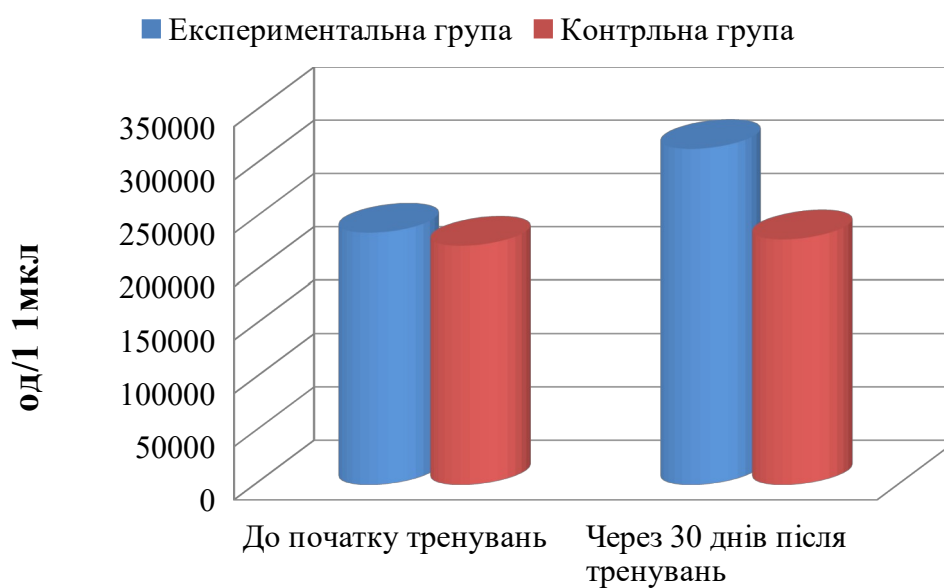


Рис. 3.1. Показники середнього вмісту тромбоцитів у 1 мкл крові досліджуваних груп

Після порівняння показників вмісту тромбоцитів у одному мікролітрі крові було встановлено, що наприкінці експерименту у чоловіків із фізичною активністю відбувається підвищення цього показника на 25%. У групі чоловіків, які не займалися фізичними вправами цей рівень підвищився на 3%. Зазначене явище в контрольній групі можна пояснити

сезонним коливаннями рівня тромбоцитів. У експериментальній групі збільшення рівня тромбоцитів можна пояснити лише посиленням фізичної активності. Зокрема, кількість тромбоцитів збільшилася з 236 тис од/мкл до 315 тис од/мкл. Напротивагу цьому, в контрольній групі цей показник змінювався з 224 тис од/мкл до 230 тис од/мкл.

Отже, у осіб, які займаються систематичними фізичними навантаженнями відбувається стимуляція процесів гемопоезу. За літературними даними, рівень гемоглобіну та еритроцитів точно підвищується в умовах активного заняття різними видами спорту. Разом з дозріванням великої кількості еритроцитів відбувається посилення утворення мегакаріоцитів. Вони після диференціації перетворюються на тромбоцити та виходять у кровотік. Активація процесу тромбоцитоутворення скоріше за все обумовлено посиленням кровообігу та відповідним збільшенням активних метаболітів, оксигенації.

3.2. Вплив фізичних навантажень на агрегаційну здатність тромбоцитів

Дуже цікавими виявилось порівняння результатів вимірювання агрегаційної здатності тромбоцитів. У попередньому дослідженні було показано, що під впливом фізичних навантажень збільшується рівень тромбоцитів. Проте, показник часу агрегації тромбоцитів у групі, в якій чоловіки займалися активними видами спорту, був дещо знижений (рис. 3.2).

Відповідно, на початок місяця цей показник із 44.6 с знизився до 41.5 с. Це зниження склало 6.9%. У контрольній групі також було зафіксовано зниження, проте незначне. На початку місяця їхній середній показник становив 46.2 с, а вже наприкінці – 44.9 с. Це зниження становить усього 2.8 %.

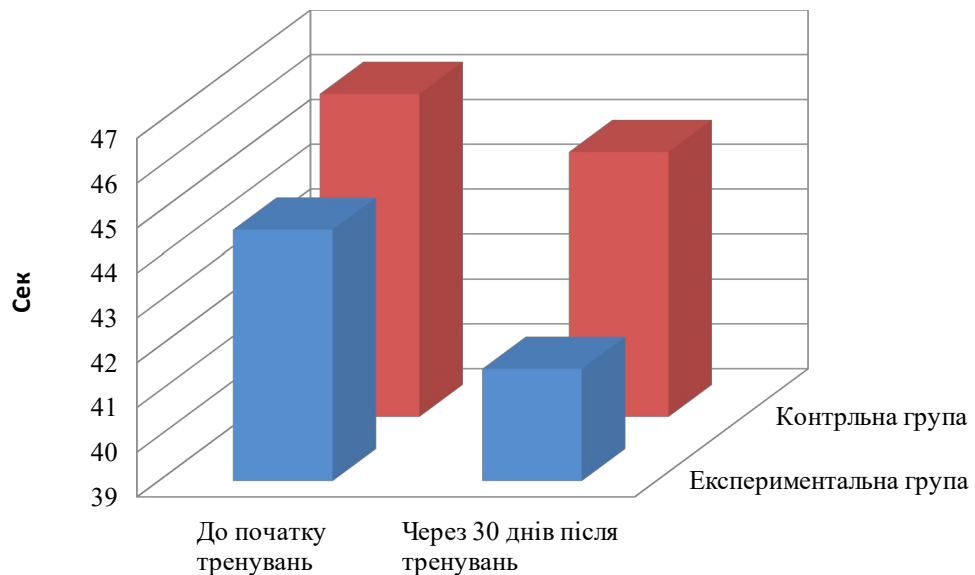


Рис. 3.2. Порівняння показників агрегаційної активності тромбоцитів

Беззаперечним є той факт, що у системі регуляції агрегатного стану крові головну роль відіграють тромбоцити, які відповідають за функцію початкового етапу гемостазу. Значний діапазон функціональної активності для цих клітин пояснюється їхньою участю у забезпеченні процесів коагуляції, накопичення та транспорту біологічно активних сполук, відновленні стінок судин, реалізуючи захисні реакції організму.

Процес агрегації тромбоцитів у конгломерати полягає у наступному – при травмуванні судини тромбоцити зв'язуються з фактором Віллебрандта та колагеном субендотеліального шару.

Агрегація тромбоцитів із колагеном спричиняє активацію червоних клітин крові, при цьому вони стають джерелами компонентів, які у свою чергу стають джерелами компонентів, які стимулюють агрегацію: тромбоксан та серотонін. Дезагрегація – обернений агрегації процес.

Процес агрегації тромбоцитів є захисною функцією організму, проте він може перебувати під впливом патологічних реакцій.

З одного боку – агрегація тромбоцитів захищає організм від

надмірної крововтрати за умов травмування, з іншого – гіперактивація цього процесу спричиняє утворення тромбу.

Дослідження агрегації тромбоцитів вказує на їхню здатність до зв'язування та утворювати тромб відповідно.

3.3. Особливості ретракції згустку під впливом фізичних навантажень

Беззаперечним є той факт, що у системі регуляції агрегатного стану крові головну роль відіграють тромбоцити, які відповідають за функцію початкового етапу гемостазу. Значний діапазон функціональної активності для цих клітин пояснюється їхньою участю у забезпеченні процесів коагуляції, накопичення та транспорту біологічно активних сполук, відновленні стінок судин, реалізуючи захисні реакції організму.

Ретракція кров'яного згустку (з латинської перекладається як «скорочення») є активним процесом скорочення згустку крові. Причому, цей процес супроводжується виділенням сироватки. Ретракція являє собою кінцевий етап формування згустку крові або тромба. Визначальним фактором, який детермінує показники ретракції є функціональна активність тромбоцитів. На процес ретракції впливає також концентрація тромбіну, фібриногену, температура та реакція середовища, інтенсивність гліколізу та наявність АТФ.

Механізм ретракції дуже схожий на процес м'язового скорочення. Відомо, що двовалентні йони та метилові ксантини (такі як кофеїн, теофілін) впливають на процеси скорочення. Процес ретракції також залежить від вмісту у тромбоцитах АТФ та скорочувального білку тромбостеніну. Ретракція супроводжується зменшенням у два рази вмісту АТФ у тромбоцитах та відповідне збільшення рівня неорганічного фосфату, що активують кальцій-залежну АТФ-азу тромбоцитарного тромбостеніну, спричиняє зміну форми тромбоцитів та появи

псевдоподій, які приєднуються до ниток фібрину зближують їх сприяючи стабілізації кров'яного згустку.

На сьогодні, фізіологічне значення ретракції не повністю розкрито. Відомо, що під час процесу ретракції сироватка (яка містить величезну кількість тромбіну) спричиняє подальше підсилення згортання крові. Скорочення тромбоцитарних агрегатів попереджає повне закупорювання судин. При цьому, вивільнені внаслідок ретракції сполуки викликають антикоагуляційну та фібринолітичну активність крові, що попереджає наростання тромбу.

Проведені нами дослідження виявили певні відмінності в групі чоловіків, які постійно займаються фізичними вправами (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вплив фізичної активності на показники часу ретракції згустку (% , $M \pm m$)

Група/період	Експериментальна група	Контрольна група
Початок дослідження	$51 \pm 2,55$	$57 \pm 2,8$
Кінець дослідження	40 ± 2	61 ± 3

Таким чином, у чоловіків, які виконували регулярні фізичні вправи, наприкінці дослідження середній показник часу ретракції згустку знизився на 11%. У контрольній групі навпаки – відбулося підвищення цього показника на 4%.

Отримані показники вказують на те, що регулярне виконання фізичних вправ має опосередкований вплив на показники часу ретракції згустку. Під час м'язової активності відбуваються явища гіпоксії, накопичення молочної кислоти, перебудова метаболізму. Зазначені зміни впливають на циркулюючі тромбоцити периферичної крові. Можливо це пов'язано із пришвидшеним метаболізмом та відповідною нестачею АТФ та неорганічного фосфату.

ВИСНОВКИ

1. Система гемостазу в організмі перебуває у постійному балансі: забезпечує зупинку кровотечі через підтримання структурної цілісності стінок судин й збереження крові у рідкому стані та її об'єму у кров'яному руслі за постійного транскapілярного переходу тканинної рідини і плазми. Регуляція агрегатного стану крові відповідає за підтримання рідкого стану крові, відновлення властивостей стінок судин, підтримки на оптимальному рівні вмісту факторів згортання крові у випадку травмування органів, тканин, судин. Гемостаз організму контролюється факторами згортання та ферментами системи фібринолізу.

2. Регулярні фізичні навантаження впливають на вміст тромбоцитів у периферичній крові. Через місяць після тренувань у експериментальній групі спостерігалось підвищення показника вмісту тромбоцитів на 25%. У контрольній групі вміст тромбоцитів збільшився лише на 3%. Зазначене явище в контрольній групі можна пояснити сезонним коливаннями рівня тромбоцитів. Збільшення рівня тромбоцитів у експериментальній групі можна пояснити впливом фізичної активності на систему кровотворення.

3. Показник часу агрегації тромбоцитів у експериментальній групі був знижений. У порівнянні із початком дослідження це зниження склало 6.9%. У контрольній групі також було зафіксовано незначне зниження на 2.8 %. Зазначене явище вказує на те, що в умовах впливу регулярних фізичних навантажень зменшується імовірність утворення тромбів.

4. Ретракція є активним процесом скорочення згустку крові. Причому, цей процес супроводжується виділенням сироватки. Ретракція являє собою кінцевий етап формування згустку крові або тромба. Визначальним фактором, який детермінує показники ретракції є функціональна активність тромбоцитів. На процес ретракції впливає також концентрація тромбіну, фібриногену, температура та реакція середовища, інтенсивність гліколізу та наявність АТФ. Проведені дослідження виявили відмінності в групі чоловіків, які постійно

займаються фізичними вправами. У експериментальній групі наприкінці дослідження середній показник часу ретракції згустку знизився на 11%. У контрольній групі навпаки – відбулося підвищення цього показника на 4%. Отримані показники вказують на те, що регулярне виконання фізичних вправ має опосередкований вплив на показники часу ретракції згустку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андронов Е.В., Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Мамонтова Н. В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2007. №3. С. URL: <https://goo-gl.su/FltxuA1X>
2. Аслаханова К. С., Имадаева М. М., Воробьев С. А. Диагностика нарушений гемостаза в терапевтической практике (обзор литературы). *Тверской медицинский журнал*. 2019. №. 2. С. 54-59.
3. Бесчасний С. П., Найдьонов М. М., Гасюк О. М. Реакція мастоцитів на перфузію серця розчином інтерферону. *Природничий альманах (біологічні науки)*. 2015. №. 22.
4. Борисова О.Л., Викулов А.Д. Состояние гуморального иммунитета, активация сосудистого эндотелия и агрегация тромбоцитов у спортсменов // *Ярославский педагогический вестник*. 2011. №2. С. 83-87. URL: <https://goo-gl.su/pWjaqjH>
5. Воронов Н. А. Влияние физической нагрузки на состояние организма человека. *Центральный научный вестник*. 2018. Т. 3. №. 12. С. 50-51.
6. Ганонг Вільям Ф. Фізіологія людини: Підручник / Переклад з англ. Львів : БаК, 2002. 748с.
7. Гасюк О.М., Самойленко Ю.С., Половинко Т.О., Леоненко С.Ю. Фізична працездатність в умовах впливу еритропоез-стимулюючого фактору. *Природничий альманах. Біологічні науки: зб. наук. праць*. Херсон 2016. Вип. 23. С. 5-13.
8. Глинкин Е. И., Одиноква А. А. Оценка функционального состояния системы гемостаза. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2016. Т. 21, № 6. С. 2333-2339.
9. Громов А. А., Кручинина М. В., Шварц Я. Ш., Кручинин В. Н.,

- Рыхлицкий С. В. Система гемостаза и атерогенез. *Атеросклероз*. 2016. Т. 12, № 3. С. 39-60.
10. Груздева О. В., Фанаскова Е. В., Акбашева О. Е., Учасова Е. Г., Пенская Т. Ю., Кузьмина А. А., Дылева Ю. А., Кривошапова Л. А., Егорова Л. А. Современные аспекты лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза при проведении коронарного шунтирования. *Практическая медицина*. 2016. № 9 (101). С. 84-89.
11. Гунина Л. Окислительный стресс и адаптация: метаболические аспекты влияния физических нагрузок. *Наука в олимпийском спорте*, 2013. №. 4. С. 19-25.
12. Данилова В. М., Виноградова Р. П., Григор'єва М. В. Винахідницька діяльність відділу структури і функції білка Інституту біохімії ім. ОВ Палладіна НАН України. Частина I. Розроблення діагностичних методів для виявлення порушень системи гемостазу і характеристика окремих факторів зсідання крові . *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2016. №. 88, № 2. С. 107-118.
13. Дубюк Л.В. Роль системи гемостазу в патогенезі репродуктивних втрат. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. №. 1. С. 81-84.
14. Камбур М. Д., Замазій А. А., Матвійчук Д. М. Значення гемостазу в організмі тварин. *Біологія тварин*. 2018. Т. 20. №. 4. С. 108-108.
15. Карабинская О. А., Герман О. Ю. Оценка функционального состояния организма студентов в период их адаптации к образовательной среде вуза. *Философия здоровья: интегральный подход*. Иркутск. 2019. С. 137-145.
16. Киперман Я.В., Жидких Л.А., Громнацкий Н.И., Кутафина Н.В. Физиологическое влияние регулярной упорядоченной мышечной деятельности на тромбоциты у лиц с риском развития артериальной

- гипертонии и метаболических нарушений. *Образовательный вестник «Сознание»*. 2016. №10. URL: <https://goo-gl.su/yNPS>
17. Киричук В. Ф., Шматов А. П. Адаптация внутрисосудистого компонента микроциркуляции у курсантов при военно-профессиональном обучении // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008. №4. С. 22-26. URL: <https://goo-gl.su/dVmYiBR>
18. Киселёв С.В., Никитина Л.Е., Воронцова М.М., Тураев Р.Г. Новые перспективные соединения с избирательными антиагрегационными свойствами. *Казанский мед.ж.* 2013. №5. С. 700-704. URL: <https://goo-gl.su/zjc3>
19. Козлов В. А., Кудаева О. Т. Иммунная система и физические нагрузки. *Медицинская иммунология*. 2002. Т. 4. №. 3. С. 427-428.
20. Колесник Е. А., Дерхо М. А. О биофизических основах физиологических адаптаций раннего онтогенеза у теплокровных животных в модели организма бройлерных кур. *Эколого-физиологические проблемы адаптации*. 2019. №1 С. 113-114.
21. Кривохижина Л. В., Сурина-Марышева Е. Ф. Тромбоцитарный гемостаз и интенсивность процессов перекисного окисления липидов при физической нагрузке субмаксимальной мощности. *Человек. Спорт. Медицина*. 2005. №4 (44). С. 173-179. URL: <https://goo-gl.su/kpiltm>
22. Кутафина Н. В., Медведев И. Н. Влияние физических нагрузок на систему гемостаза. *Вестник Сургутского государственного педагогического университета*. Сургут, 2014. №. 3 (30). С. 87-91.
23. Кутафина Н.В. Механизмы функционирования сосудистого гемостаза. *Международный научно-исследовательский журнал*, 2012. № 5 (5). Ч. 3. С. 64–65.
24. Кучерявченко В. В., Волкова Ю. В., Шарлай К. Ю. Динаміка маркерів тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих з підвищенням індексом маси тіла при політравмі. *Український журнал медицини,*

біології та спорту. 2019. №. 4. С. 95-99.

25. Лабораторные методы исследований в клинике: Справочник / Под ред. проф. В.В. Меншикова. – М.: Медицина, 1987. - 368 с.
26. Липец Е. Н., Атауллаханов Ф. И., Пантелеев М. А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценки риска тромбоза. *Онкогематология*. 2015. Т. 10, № 3. С. 73-91.
27. Литвицкий П. Ф. Патология системы гемостаза. *Вопросы современной педиатрии*. 2014. Т. 13, № 2. С. 65-76.
28. Лупинская, Э.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. *Вестник КРСУ*. – 2003. – № 7.– С. 29.
29. Медведев И.Н. Функциональная активность тромбоцитов у крыс, длительно испытывающих регулярные физические нагрузки. *Biological Communications*. 2016. №4. С. URL: <https://goo-gl.su/tHBSrufd>
30. Медведев И.Н., Савченко А.П. Тромбоцитарная активность у студентов, проходящих регулярные тренировки по снарядной гимнастике // *Вестник СамГУ*. 2010. №80. С. 228-231. URL: <https://goo-gl.su/2TKdQ3>
31. Медведев И.Н., Савченко А.П., Завалишина С.Ю. Тромбоцитарная активность у молодых людей, не тренирующихся физически // *Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности*. 2010. №4. С. 54-59. URL: <https://goo-gl.su/Jvi1>
32. Михеев А. А. Динаміка показників білої крові спортсменів у процесі їх вібраційного тренування. *Спортивна медицина і фізична реабілітація*. 2019. №. 1. С. 36-42.
33. Могілевський С. Ю., Ковальчук Х. В., Зяблицев С. В. Прогнозування вікової макулярної дегенерації на підставі визначення функціональної активності рецепторів тромбоцитів. *Архів офтальмології України*. 2019. №. 7, № 3. С. 6-11.

34. Осетров И.А. Реологические свойства крови и параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у физически активных лиц : автореф. дис. ... канд. биол. наук. 03.00.13. Ярославль, 1999. 19 с.
35. Пастушина А. І. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу та її поєднання з ішемічною хворобою серця. *ScienceRise. Medical Science*. 2016. №. 7. С. 29-33.
36. Питкевич, Э.С. Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция: учеб.-метод. пособие Гомель : УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2007. 44с.
37. Полохов Д. М., Пантелеев М. А. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016. № 2 (5). С. 270-290.
38. Самсонова Н. Н. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза в кардиохирургии. *Клиническая физиология кровообращения*, 2018. Т. 15. №.2. С. 69-74.
39. Скорятина И.А. Антиагрегационные свойства сосудов в отношении основных форменных элементов крови при артериальной гипертензии с дислипидемией на фоне комплексной терапии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015. №1. URL: <https://goo-gl.su/lb5lR1uD>
40. Тарабрін О. О. Порівняння інструментальних методів дослідження гемостазу. *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія*. 2018. №. 1. С. 23-28.
41. Тихомиров А. О., Жерносеков Д. Д., Гриненко Т. В. Роль экспонированного актину у зв'язуванні плазміногену на мембрані агоніст-активованих тромбоцитів: цитометричне дослідження. *Biopolymers and Cell*. 2017. Т. 33. №. 3. С. 172-182.
42. Черемісіна В. Ф., Березнякова А. І. Стан агрегації тромбоцитів і дія

інтерлейкінів 4 та 6 при експериментальному альвеоліті. *Мир медицины и биологии*. 2017. Т. 13. №. 4 (62).

43. Шахматов И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза. *Фундаментальные исследования*. 2010. № 3. С. 144–150.
44. Яремчук О.З. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на показники гемостазу при експериментальному антифосфоліпідному синдромі. *Medical and Clinical Chemistry*. 2020. №. 1. С. 99-106.
45. Brandes R.P., Schmitz-Winnenthal F.H. et.al. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V.97. P. 9747-9752. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC16936/>
46. Modica A. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5 (3). P. 507–511.
47. Wang J. S., Lin C.-C., Chen J.-K., Wong M.-K. Role of chronic exercise in decreasing oxidized LDL-potentiated platelet activation by enhancing platelet-derived NO release and bioactivity in rats. *Life Sci*. 2000. Vol. 66 (20). P. 1937–1948.
48. Zavalishina S.Yu. State of the hemostatic system in iron-deficient newborn calves. *Russian Agricultural Sciences*. 2013. Т. 39, № 4. С. 350. URL: <https://link.springer.com/article/10.3103/S106836741304023X>