

на правах рукописи

ДАТИЕВА ФАТИМА СЕРГЕЕВНА

**СЕЗОННЫЙ ДЕСИНХРОНОЗ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ДВС-СИНДРОМЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.03.03. - патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2017

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Научный консультант:

заслуженный работник высшей школы РФ,
заслуженный деятель науки РСО – Алания,
доктор медицинских наук,
профессор

Хетагурова Лариса Георгиевна

Официальные оппоненты:

Рапопорт Семен Исаакович - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник НИО здоровьесберегающих технологий НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Петрищев Николай Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Тюкавин Александр Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России

Ведущая организация:

БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Защита состоится «17» января 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.06 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.8.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (адрес: 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6; сайт: <http://dissovet.rudn.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.06
к.м.н.

Горячев Вячеслав Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) - эволюционно сложившийся типический патологический процесс системы гемостаза, возникающий в ответ на повреждение, и проявляющийся на системном, органном, клеточном и молекулярном уровнях [Мачабели, М.С., 1970; Лычев, В.Г., 1982; Баркаган, З.С., 1988, 2005; Макацария, А.Д. и соавт., 2002, 2008; Воробьев, А.И., 2005; Хетагурова, Л.Г. и соавт., 2006, 2007; Vick R.L., 1999, 2006; Levi, M.D. et al., 2003, 2004], при остром развитии имеет высокий процент летальности (30-76%), в среднем – 50%. ДВС - крайняя степень активации «постоянного внутрисосудистого свертывания крови» вследствие нарушения регуляторных ограничительных механизмов [Зубаиров, Д.М., 1961; Бокарев, И.Н., 2000]. Исследование механизмов пространственной активации свертывания [Пантелеев, М.А. и соавт., 2010], позволяет говорить о важности характера кровотока для поддержания стабильности и регулируемости «постоянного внутрисосудистого свертывания крови». В любой ситуации, когда происходит нарушение макро- или микрогемодинамики, начинается «дизрегуляторная» патология систем гемостаза и микроциркуляции, приводящая, в том числе, и к развитию ДВС.

Изучение биологических ритмов системы гемостаза в норме и при патологии [Балуда, В.П. и соавт., 1980,1981; Бышевский, А.Ш., 1984; Заславская, Р.М., 1994, 1997, 2000; Хетагурова, Л.Г., 1990-2011] показало, что воздействие стрессоров приводит к развитию острого или хронического внутрисистемного десинхроноза в системе гемостаза, участвующего в развитии ДВС-синдрома. Иницируемый патологическими информационными сигналами поврежденных, в том числе регулирующих систем, ДВС осложняет и межсистемный десинхроноз - обязательный компонент любой болезни, приводя к развитию дизрегуляторной «безлокальной» патологии системы гемостаза [Крыжановский, Г.Н., 2008, 2009; Баркаган, З.С. и соавт., 2009], что вовлекает в дизрегуляторный процесс «универсальную» сердечно-сосудистую систему, участвующую в большинстве адаптивных реакций организма.

Современные исследования генетического полиморфизма по ряду генов (РАI-

1, eNOS3 и др.) выявили генетически детерминированную предрасположенность к развитию острого ДВС-синдрома с быстрым развитием полиорганной недостаточности [Воробьева, Н.А., 2005], выявили суточную зависимость продуктов, обеспечивающих внутрисосудистое свертывание крови Texereau, J. et al., 2004], что показало роль наследственных (немодифицируемых) факторов в развитии дизрегуляторных осложнений в системе гемостаза и адаптации. Большинство этих нарушений проявляется с возрастом [Момот, А.П., 2010], что связано со снижением адаптационных механизмов под влиянием приобретенных факторов риска, в том числе - развитием дизрегуляторных осложнений – десинхронозов.

Многолетние исследования [Хетагурова, Л.Г. и соавт., 1990-2005], позволили изучить возможности ряда фитоадаптогенов в коррекции десинхронозов различной этиологии, их влияние на гемостаз: при коррекции фотодесинхронозов у собак было показано, что временная организация системы гемостаза характеризуется хроночувствительностью к фитоадаптогенам, были разработаны фитоформулы комплексных фитоадаптогенов, суммарные эффекты которых обладают разной степенью выраженности, имеют специфические особенности и разные стимулирующие действия [Губченко, П.Г. и соавт., 1981], модулируя активность плазменного и клеточного звеньев системы гемостаза в зависимости от исходного статуса. Улучшая микроциркуляцию, комплексные адаптогены повышают адаптивную емкость процесса свертывания, восстанавливают регуляцию. Мы предположили, что комплексные фитоадаптогены смогут повлиять на все звенья патогенеза ДВС-синдрома в эксперименте, восстановить нарушенную архитектуру биоритмов, их биологические эффекты будут зависеть от состава, сезона года и экспериментальной модели. Изучали фитококтейли «Биоритм-РС» и «Биоритм-Э» в профилактическом, лечебно-профилактическом и лечебном режимах приема. Не менее актуально изучение патогенетических взаимодействий между звеньями системы гемостаза и микроциркуляции при ДВС-синдроме различной этиологии для более успешной профилактики развития этого грозного осложнения в клинике.

Цель исследования: обосновать методологические подходы к ДВС-синдрому как к проявлению патологического десинхроноза в системе гемостаза и

микроциркуляции по результатам экспериментальных исследований и клинических наблюдений; разработать методы хронопрофилактики и хронокоррекции доклинических и клинических нарушений в процессе развития ДВС-синдрома.

Задачи исследования:

1. Изучить характер нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции (оценив активность основных про- и антикоагулянтов, фибринолитической системы, активности тромбоцитов, свертывания цельной крови, характера кровотока) в различные сезоны года в экспериментальных моделях ДВС-синдрома.
2. Изучить профилактическое и лечебное влияние комплексных фитоадаптогенов (фитоккоктейли «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС») на течение ДВС-синдрома в эксперименте.
3. Изучить структуру биоритмов системы гемостаза и микроциркуляции при экспериментальном ДВС-синдроме методом группового хроноанализа. Выявить и определить виды десинхронозов.
4. Изучить структуру биоритмов системы гемостаза и микроциркуляции методом группового хроноанализа в различных режимах приема комплексных фитоадаптогенов в эксперименте. Выявить и оценить влияние на временную организацию.
5. Провести индивидуальную и групповую хронодиагностику временной организации физиологических функций у лиц с нарушениями в системе гемостаза и микроциркуляции, сопоставив результаты с особенностями генетического полиморфизма для оценки риска развития ДВС-синдрома.
6. На основании полученных знаний о патогенезе внутрисосудистого свертывания крови разработать новые способы активной хронопрофилактики и хронокоррекции при ДВС-синдроме.

Научная новизна.

Впервые проведен комплексный анализ плазменного и клеточного компонентов СГ и микроциркуляции в норме и при моделировании ДВС-синдрома на фоне ожога, перитонита, гестационных нарушений у крыс в летний и зимний сезоны года. Проведена качественная и количественная оценка суточного

и сезонного спектров биологических ритмов в норме и патологии, выявлено нарушение информационного регулирования процесса свертывания крови при остром, подостром и хроническом ДВС-синдроме.

Установлено, что функциональное состояние систем гемостаза и микроциркуляции имеет сезонные отличия у интактных крыс, в динамике моделирования ДВС-синдрома, при котором коррелирует с тяжестью и этиопатогенетическими особенностями экспериментальных моделей – ожога, сепсиса и гестоза. Показано, что во всех вариантах ДВС-синдрома формируется острый и/или хронический десинхроноз, со снижением количества достоверных ритмов, перестройкой циркадианных ритмов преимущественно на ультра-, и в меньшей степени, на инфрадианный спектр, перестройкой корреляций и информационного регулирования в системах клеточного, плазменного гемостаза и микроциркуляции.

Установлен модулирующий эффект комплексных фитоадаптогенов - фитококтейлей «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС» на состояние плазменных, клеточных звеньев системы гемостаза и микроциркуляции, впервые показано, что фитококтейль «Биоритм-Э» повышает тромборезистентность сосудистой стенки у здоровых животных.

Установлено, что профилактический прием комплексных фитоадаптогенов приводит к формированию «структурного следа», и достоверно снижает степень выраженности нарушений гемостаза и микроциркуляции, биоритмологического статуса в динамике ДВС-синдрома различной этиологии.

Установлено наличие сезонного характера модулирующего влияния комплексных фитоадаптогенов - фитококтейлей «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС» при лечебном и лечебно-профилактическом режимах приема на различные звенья системы гемостаза, микроциркуляции при остром и хроническом ДВС-синдроме.

Впервые показан характер нарушения временной организации физиологических функций и микроциркуляции в виде хронического посттравматического десинхроноза и гиперперфузии в отсроченном периоде ожоговой болезни в клинике.

Высказана гипотеза о возможности проявления немодифицируемых факторов – генетического полиморфизма, предрасполагающего к тромботическим нарушениям и ДВС-синдрому при включении модифицируемого фактора риска – межсистемного десинхрониза ССС, снижающего адаптационные ресурсы организма и способствующего гиперкоагуляции, дисфункции эндотелия, в частности, у пациентов, имеющих в своем генотипе аллель 4G гена PAI-1. Предложен алгоритм хронопрофилактики тромбозов и ДВС-синдрома, с учетом характера генетического полиморфизма индивидуума.

Новизна работы подтверждена 2 патентами на изобретение:

1. Способ профилактики нарушений тромборезистентности сосудистой стенки в эксперименте. № 2456673 от 20.07.2012.
2. Способ улучшения микроциркуляции периферических сосудов здоровых животных в эксперименте. № 2440124 от 20.01.2012.

Научно-практическая значимость работы. Результаты комплексного изучения системы гемостаза и микроциркуляции на различных этиопатогенетических моделях ДВС-синдрома с анализом суточной динамики показателей в различные сезоны года статистически значимо продемонстрировали разнообразие механизмов адаптации и дизадаптации систем в динамике патологического процесса, относятся к области фундаментальных знаний, расширяют представления о механизмах регуляции и временной организации в динамике острого, подострого и хронического ДВС-синдрома в эксперименте. Предложен способ профилактики и коррекции нарушений системы гемостаза, микроциркуляции, биоритмов с помощью комплексных фитоадаптогенов «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС», которые формируют «структурный след» при профилактическом приеме, восстанавливают регуляцию и разрушенную архитектуру биоритмов при лечебном и лечебно-профилактическом приеме, повышают антиагрегационную способность сосудистой стенки.

Изученные модели ДВС-синдрома сопровождаются нарушениями плазменного, клеточного звеньев гемостаза и микроциркуляции, характер и

степень выраженности процесса носят сезонный характер. Нарушения суточного спектра биоритмов систем гемостаза и микроциркуляции сопровождается острым или хроническим десинхронозом с неспецифической перестройкой ритмов с циркадианного на ультрадианный спектр, выявлены сезонные отличия. Эти положения являются важными звеньями теории патогенеза ДВС-синдрома.

Нарушения временной организации физиологических функций и микроциркуляции в отсроченном периоде ожоговой болезни демонстрируют роль дизрегуляции в блокировании процессов выздоровления, что позволяет глубже понять механизмы данной патологии.

Запрограммированная наследственностью эндогенная предрасположенность, при развитии десинхроноза ССС, приводит к нарушению регуляции кровотока, избыточной стимуляции внутрисосудистой активации тромбообразования с развитием дизрегуляторной патологии системы гемостаза и микроциркуляции, реализуемой в форме тромбофилий и/или ДВС-синдрома.

Внедрение результатов исследования. Использование результатов работы в мониторинге состояния здоровья будет способствовать повышению качества доклинической профилактики, связанной с определением генетических (немодифицируемых) и модифицируемых (биоритмологических) рисков развития ДВС-синдрома у здоровых лиц (студенты), проведение хронофитофилактики способствует гармонизации временной организации физиологических функций и повышает адаптационные ресурсы организма.

Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (Владикавказ), в работу Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ВНИЦ РАН (Владикавказский НЦ РАН) (2010-2017), в практику ГБУЗ Поликлиники №1 (Владикавказ), клинической больницы СОГМА (Владикавказ).

Положения, выносимые на защиту:

1. Состояние систем гемостаза и микроциркуляции в эксперименте у интактных животных представлено внутри- и межблоковыми корреляциями различной силы и направленности в зимний и летний сезоны года; адаптивное

регулирование в условиях гармоничности временной организации представлено в цирка- и ультрадианном (микроциркуляция) спектрах.

2. Экспериментальный ДВС-синдром приводит к разрушению корреляций, выключению из процессов регулирования микроциркуляторного звена, развитию острого или хронического патологического десинхроноза с перестройкой временной организации на ультрадианный спектр регулирования.
3. Использование комплексных фитоадаптогенов при экспериментальном ДВС-синдроме в виде фитококтейлей «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС» более эффективно зимой; способствует повышению адаптационных ресурсов при лечебном и лечебно-профилактическом режимах введения с восстановлением циркадианной ритмичности в оба сезона года.
4. У пациентов с ожоговой болезнью в течение двух месяцев после травмы сохраняются нарушения микроциркуляции (гиперперфузия) и временной организации сердечно-сосудистой системы (хронический патологический десинхроноз), что препятствует процессам саногенеза.
5. Мониторинг состояния временной организации физиологических систем организма с учетом полиморфизма генов, участвующих в процессах свертывания, позволяет определить группы риска развития ДВС-синдрома на доклиническом этапе, и способствует повышению эффективности профилактических мероприятий.
6. Комплексная хронотерапевтическая фитопрофилактика гармонизирует временную организации физиологических функций и модулирует нарушенные взаимодействия в системах гемостаза и микроциркуляции, восстанавливая корреляции и способствуя сохранению качества здоровья.

Личный вклад автора: автором самостоятельно проведены эксперименты по изучению систем гемостаза и микроциркуляции на моделях экспериментального ДВС-синдрома, проведено анкетирование и обследование студентов и больных с ожоговой болезнью, первичной артериальной гипертензией, акушерской патологией, выполнена статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов. Самостоятельно и в соавторстве подготовлены публикации и заявки для выдачи патентов на изобретение.

Публикации и апробация работы: По материалам диссертации опубликовано 62 научные работы, включая 3 коллективные монографии, 20 статей, из них 14 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования России.

Основные положения и результаты исследований доложены и обсуждены на: III Российском конгрессе по патофизиологии «Дизрегуляторная патология органов и систем (Москва, 2004); региональной с международным участием научной конференции «Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний» (Владикавказ, 2006); VI международной конференции «Инновационные технологии для устойчивого развития горных территорий» (Владикавказ, 2007); I и II Всероссийских съездах по хронобиологии и хрономедицине с международным участием (Владикавказ, 2008; Москва, 2012); I и II школах по хронобиологии и хрономедицине (Владикавказ, 2010, 2011); III-V региональных научно-практических конференциях «Новые технологии в рекреации здоровья населения» (Владикавказ, 2008, 2010, 2012); 11-й Юбилейной научной сессии Северо-Осетинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы медицины» (Владикавказ, 2014); 3-ем Всемирном Конгрессе "Controversies in Thrombosis and Hemostasis" (Москва, 2016).

Объем и структура диссертации: Диссертация изложена на 369 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 427 публикаций (297 отечественных и 130 зарубежных), сводных таблиц и приложений. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 93 рисунками и 9 схемами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Эксперименты выполнены на 878 крысах Wistar массой 180-250 г в соответствии с Правилами лабораторной практики в РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Показатели системы гемостаза и микроциркуляции исследовали на протяжении семи лет (летний и зимний сезоны 2003-2010 гг.), в каждой группе забор крови проводили в 8.00; 12.00; 16.00; 20.00 часов, на протяжении двух последовательных суток (8 измерений в серии), использовали групповой анализ

показателей.

Использовали модели ДВС-синдрома:

- 1) *ожоговую травму* [Константинов, В.А. и соавт., 1963; Львовская, Е.И. и соавт., 1996] наносили разогретой пластинкой из меди размером 4×6 см (24 см²) на 2 участках депилированной кожи спины (крыса под тиопенталовым наркозом) для поражения в среднем 13,5% поверхности кожи с учетом средней поверхности тела крысы массой около 200 г – 340 см², экспозиция– 10-15 секунд (n=416);
- 2) *модель острого перитонита* после наркотизации воспроизводили внутрибрюшинным введением 0,5 мл 7% каловой взвеси [Лазаренко, В.А. и соавт., 2008; Гостищев, В.К. и соавт., 2002] на физиологическом растворе и дважды фильтрованной через двойной слой марли (n=360);
- 3) *экспериментальный гестоз (ЭГ)* воспроизводили переводом крыс на гипернатриевую диету (со 2-го дня гестации меняли питьевую воду на раствор, содержащий 1,8% NaCl) [Сидорин, Г.И. и соавт., 2000] (n=72).

Использовали комплексные фитоадаптогены - фитококтейли (ФК) «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС», дозировка рассчитывалась, исходя из рекомендаций в инструкции по применению препарата с учетом коэффициента (x10) для мелких лабораторных животных и составляла 0,05 мл на 100 г массы тела в сутки (растворитель – питьевая вода). В состав ФК входили в убывающих пропорциях официальные спиртовые экстракты: «Биоритм-Э» - элеутерококк колючий, солодка голая, родиола розовая; «Биоритм-РС» - родиола розовая, солодка голая, элеутерококк колючий, девясил высокий (получали в лаборатории).

Анализ системы гемостаза и микроциркуляции включал электрокоагулографию [Korshunov, G.V. et al., 1999] и группу «локальных» тестов на коагулометре «Солар» (Белорусия): активированное частичное время свертывания крови (АЧТВ); содержание фибриногена по Клаусу (1957); протромбиновое время (ПВ); тромбиновое время (ТВ); растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК); активность АТ III; XIIa-калликреин-зависимый фибринолиз (XIIa-ЗЛ) («Технология-Стандарт»). Микрогемодинамику исследовали УЗ доплерографом ММ-Д-Ф ООО («СП Минимакс»), УЗ - анализатором «Ангиодин-ПК». Агрегация тромбоцитов изучена на агрегометре «Солар» (индуктор – АДФ (10 мкг/мл)), антиагрегационную активность

тромбоцитов (тромборезистентность) на фоне БР-Э изучали по методу Е.В. Климановой и соавт. (2009).

У 12 пациентов ожогового отделения ВМУЗ Республиканской «Клинической больницы скорой помощи» (Владикавказ) проведено исследование микроциркуляции (УЗ-доплерометрия) и временной организации физиологических функций (ритмометрия).

В течение 2010-2016 гг. проведено определение наследственных рисков у практически здоровых лиц (**1-й блок**) - анкетирование (Опросник А - анкета участника в соответствии с протоколом «Генетические факторы риска тромбоза...» (2010)) и Опросник Б (Петч, Б., 2006)) у лиц молодого возраста ($19,8 \pm 0,25$) - студенты-добровольцы СОГМА – 300 человек), и у лиц старше 35 лет с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (**2-й блок** - 25 человек: сотрудники СОГМА с заболеваниями ССС (Первичная артериальная гипертензия 2 степени); 25 человек с осложнениями со стороны систем гемостаза и микроциркуляции в акушерской практике (невынашивание беременности и фетоплацентарная недостаточность); 25 человек с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатией 1-3 ст.). У кандидатов с повышенным риском методом ПЦР-диагностики (FLASH/RTAS) на базе Лаборатории вирусологических исследований и ПЦР-диагностики Республиканского Роспотребнадзора (Владикавказ) изучали полиморфизмы генов: (PAI-1, 4G/5G; NOS3, Glu298Asp; PROC, C(-1654)T); HTRA2, A(-1438)G; F5 (Arg506Gln)).

Хрономедицинские методы: ауто- или ритмометрия [Halberg, F. et al., 1982] с косинор-анализом - программа «Rhythm» [Асланян, Н.Л., 1985], оценка хронотипа по Эстбергу [Степанова, С.И., 1986], суточное мониторирование АД, групповой хроноанализ с программой Cosinor Ellipse - 2006 [Нопин, С.В. и соавт., 2006].

Математико-статистические методы анализа проведены с помощью электронных таблиц Excel 2010 с настройкой AtteStat, пакетов программ Statistica 8.0. и SPSS 20.0, оценивали медиану (Md) и интерквартильный размах, критерий Уилкоксона, корреляции - методом Спирмена (уровень значимости $\leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сезонная динамика показателей гемостаза и микроциркуляции в норме и под влиянием комплексных фитоадаптогенов.

Комплексный анализ показателей СГ и МЦ в различные сезоны года выявил статистически значимые отличия у здоровых животных. Зимой отмечено снижение активности показателей коагуляции - АЧТВ (З/Л - 19,6 (18,9; 22,7)/18,6 (17,85; 19,75)), ТВ (З/Л - 27,15 (25,8; 28,75)/ 21,1 (17,5; 23,55)) и фибринолиза (З/Л - 994 (964,5; 1020)/ 614 (486; 756,5)). активность по ПВ выше (З/Л - 14,2 (13,15; 14,7)/ 16,55 (14,7; 18)). Антикоагулянтная активность (АТ III З/Л – 92 (87,5; 96)/95 (91,5; 99)), АДФ-агрегация тромбоцитов (по СтА З/Л – 19,5 (15,95; 22,9)/ 27,7 (21,4; 32,85)) выше летом, но скорость агрегации зимой выше (З/Л – 7,5 (7,1; 8,4)/2,75 (1,75; 4,25)). Интенсивность перфузии тканей летом снижается. Данные электрокоагулографии демонстрируют торможение свертывания цельной крови летом на фоне более высокой фибринолитической активности (рис.1). Т.о., зимой отмечена лишь тенденция к гиперкоагуляции цельной крови, тогда как активность плазменных прокоагулянтов, антикоагулянтов и тромбоцитов выше *летом*.

Эффекты приема фитококтейлей у здоровых животных имеют сезонные статистически значимые различия. Зимой АЧТВ, ТВ укорочены к контролю у интактных животных ($p < 0,05$), выражена тенденция к повышению активности АТ III. Летом отмечено торможение АЧТВ, ТВ, ПВ (особенно у БР-РС), уровень АТ III выше. Сохраняется тенденция к активации фибринолиза летом. На фоне ФК повышается время агрегации тромбоцитов, сезонные тенденции сохраняются. Показатели микрогемодинамики по данным УЗ-доплерометрии имеют достоверные сезонные отличия (M, S, и RI): летом скорость перфузии тканей ниже за счет более низкого систолического выброса. Курсовой прием обоих ФК приводит к снижению систолической и повышению диастолической скоростей кровотока, эффекты более выражены у «Биоритма-РС», плотность сосудистой стенки и ее тонус достоверно ниже.

По данным электрокоагулографии оба ФК проявляют гипокоагулирующий эффект в зимний и летний сезоны, статистически значимо - БР-РС, на фоне активации фибринолиза (рис.1).

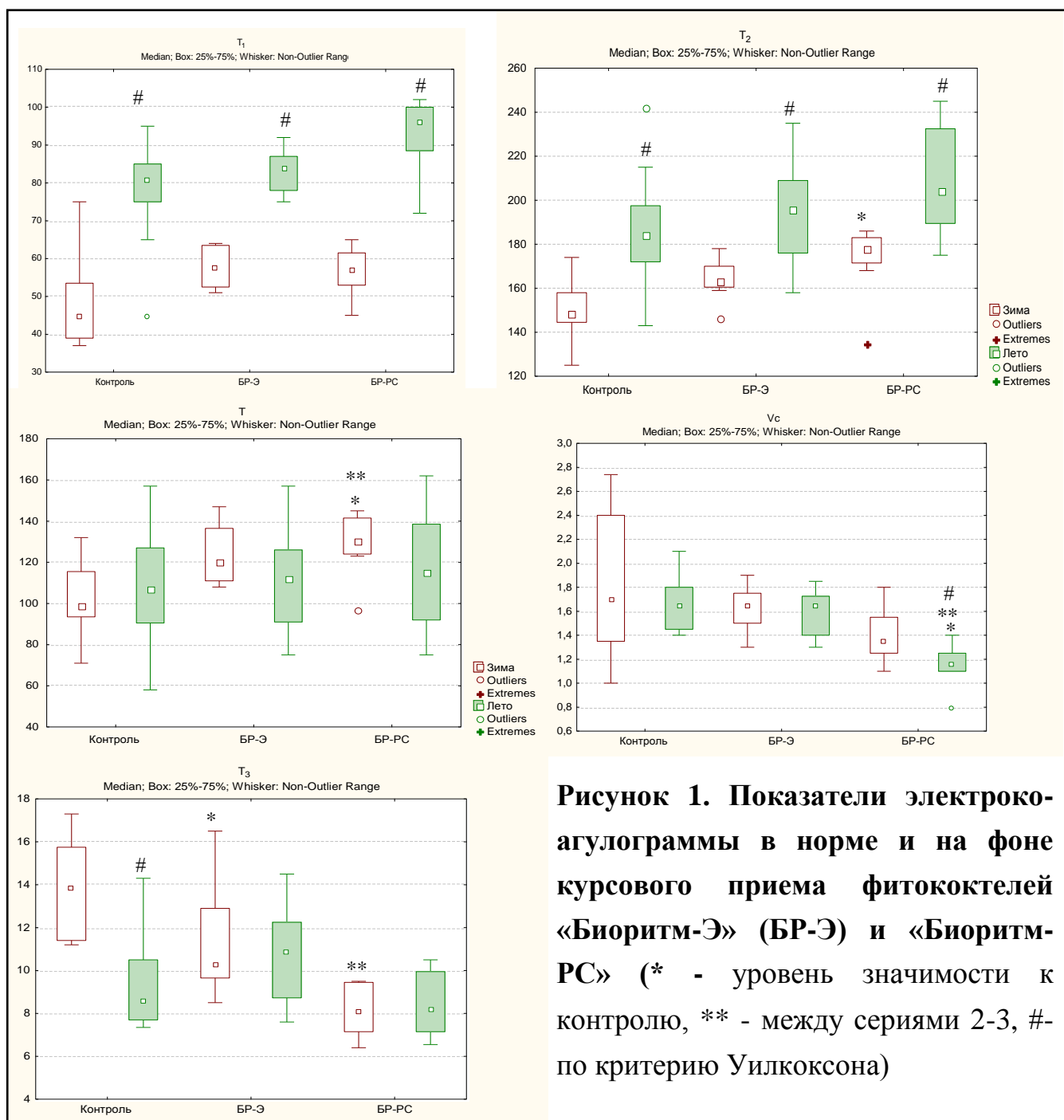
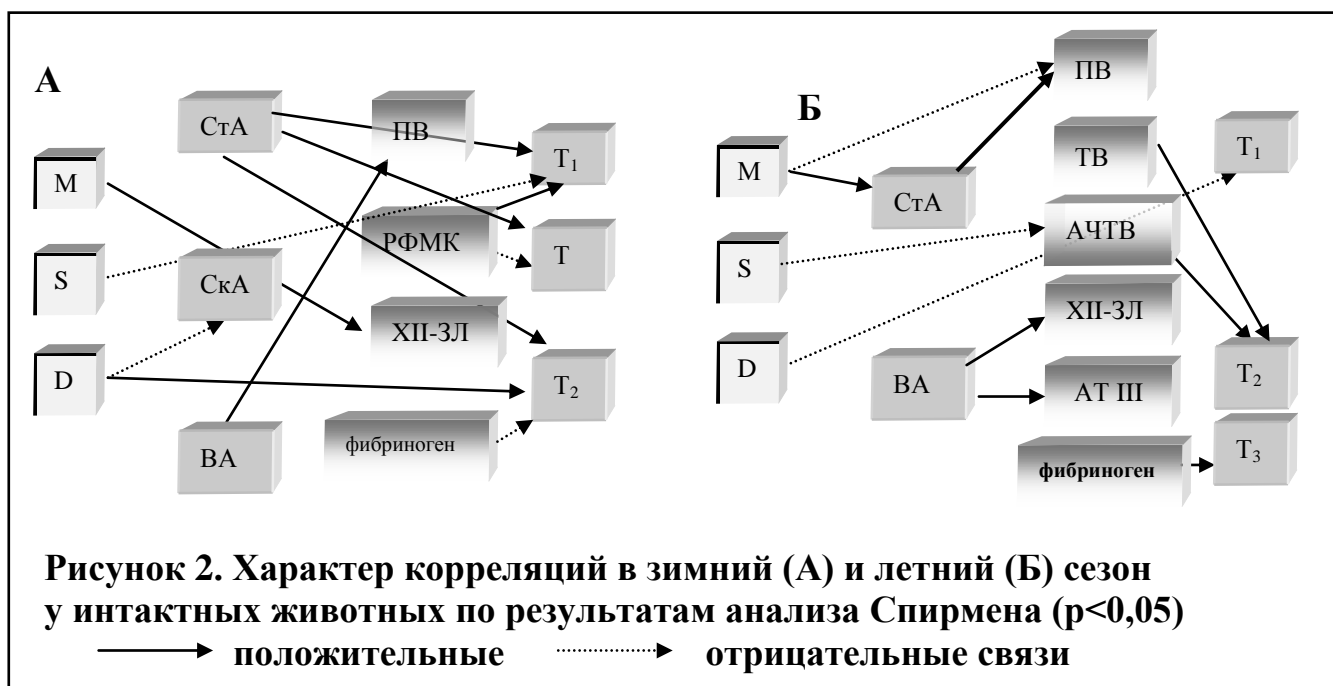


Рисунок 1. Показатели электрокоагулограммы в норме и на фоне курсового приема фитококтейлей «Биоритм-Э» (БР-Э) и «Биоритм-РС» (* - уровень значимости к контролю, ** - между сериями 2-3, # - по критерию Уилкоксона)

Т.о. КФА оказывают гипокоагуляционный эффект на свертывание цельной крови и повышают активность фибринолитической системы в оба сезона, активируют прокоагулянты в зимний сезон (по АЧТВ, ТВ); меняя сезонную тенденцию у интактных крыс, способствуют торможению АЧТВ и ТВ летом. Корреляционный анализ Спирмена показал, что в оба сезона в контроле отмечается участие всех компонентов системы гемостаза и МЦ, зимой участие тромбоцитов выше, больше активны конечные продукты плазменного гемостаза,

летом их влияние на процесс свертывания шире - в процесс вовлечены факторы внутреннего и внешнего пути (рис.2).



Выраженных изменений корреляции под действием ФК не выявлено. БР-Э зимой усиливает взаимодействия между звеньями, летом снижает плазменное влияние. БР-РС усиливает силу взаимодействий в зимний сезон, отдавая ведущую роль компонентам плазмы и тромбоцитам, но если зимой активация происходит за счет компонентов основного пути свертывания, то летом преобладает регуляция по конечному субстрату - фибриногену и его активатору – тромбину.

Изменение регуляции адаптогенами (элеутерококк и родиола) реализуется благодаря центральному действию на всех уровнях регуляторных систем организма, и периферическому, вызывая развитие определенных адаптационных реакций [Гаркави, Л.М. и соавт., 1979, 2007].

Групповой хроноанализ показал: летом отмечена большая стабильность и гармоничность временной организации (ВО) СГ - преобладают достоверные ритмы (более 90,5%), в первую очередь, циркадианные (более 50%), УдР ритмы преобладают над ИдР.

Акрофазы антикоагулянтной (АТ III) и фибринолитической (XII-ЗЛ) отмечены днем, прокоагулянтной активности – вечером. Среди биоритмов электрокоагулограммы летом отмечены достоверные циркадианные ритмы

первых двух фаз свертывания крови с акрофазами в вечерние - ночные часы (период двигательной активности крыс) с 20 часов до 1 часа 30 мин (T , T_1 , T_2 , T_3) [Датиева, Ф.С., 2002]. Среди БР показателей МЦ преобладают ультрадианные ритмы зимой, в оба сезона акрофазы приходятся в утренние часы (с 4 ч. 15 мин до 9 ч. 40 мин).

Выявленная структура ВО СГ, указывает на пики активности антикоагулянтной и фибринолитической подсистем, совпадающие с батифазами показателей свертывания в дневные часы (период покоя животных) с 11 до 15 часов, в оба сезона года. Прием фитоадаптогенов существенно не менял архитектуру ритмов, прием БР-Э повышал долю достоверных ритмов зимой, БР-РС – летом, увеличивая в спектре долю ультрадианных ритмов.

Сезонные особенности ожогового ДВС-синдрома, коррекция фитоадаптогенами.

При экспериментальной ожоговой травме оценка показателей гемостаза демонстрировала развитие гиперкоагуляционной фазы подострого ДВС-синдрома различной степени выраженности в 1-7 сутки эксперимента.

Зимой в 1-е сутки на фоне ПВ и количества тромбоцитов в пределах доверительного интервала нормы, тенденции к гипофибриногенемии, отмечено достоверное снижение активности АТ III, повышение РФМК, активация XII-ЗЛ, гиперагрегация тромбоцитов (СТА), выраженная гиперкоагуляция (укорочены T_1 , T_2 , T – 1 сутки – З/Л 27,5 (18,5; 42,5)/56 (45; 75,5) к контролю 99(93,5; 115,5)/107,5 (90,5; 127), $p < 0,01$), отсутствует лизис (T_3); ухудшена микроциркуляция. На 7-е сутки усиливается гиперкоагуляция по добавочному (АЧТВ на 7 сут. – 18,6(18,2; 19,95) к контролю 19,6(18,9; 22,7), $p < 0,01$) и основному (ПВ) путям свертывания, с выраженной тромбинемией (РФМК – 12,5(12; 13) к контролю 3,5(3; 3,5) , $p < 0,01$), снижением АТ III (57,5 (53; 64) к контролю 92 (87,5; 96), начинается торможение фибринолиза (XII-ЗЛ - 1287(1234; 1452,5) к контролю 994(964,5; 1020), $p < 0,01$), достоверно снижается количество тромбоцитов. активация тромбоцитов сохраняется. Активация плазменных и тромбоцитарных звеньев

говорит в пользу подострой формы ДВС. К 21-м сут. сохраняется торможение фибринолиза, низкая активность АТ III, повышенное содержание РФМК ($p < 0,05$), происходит хронизация процесса.

Летом в 1-7-е сут. незначительная активация плазменных систем к сезонному контролю, более выраженная по основному пути (ПВ в 1 сутки – 12,5 (10,4; 14,35) к контролю 16,55 (14,7; 18), $p < 0,01$), более выражена тромбинемия (РФМК), гипофибриногенемия в течение 1-7-х суток, снижен АТ III, XII-ЗЛ заторможен с 1-х суток (1417(915; 1575) к контролю 614(486; 756,5), $p < 0,01$), снижено количество тромбоцитов в течение всех суток эксперимента, гиперагрегация длится до 21-х суток, ухудшается микроциркуляция. Полученные изменения в системе гемостаза также свидетельствуют о подостром течении ДВС-синдрома, но если зимой признаки хронического ДВС (удлинение ПВ, повышения РФМК, низкие концентрации АТ III, торможение XII-ЗЛ) сохраняются до 21 суток, то летом сохраняются только повышение РФМК и торможение фибринолиза.

В ряде работ [Бондарчук, Ю.А. и соавт., 2004; Шахматов, И.И. и соавт., 2007, 2010] также констатирована однотипная реакция плазменного гемостаза – активация контактной фазы, основного пути активации, с угнетением конечного этапа свертывания крови при повышении фибриногена, угнетение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови.

Зимой (7-е сут.) отмечается гиперперфузия, со снижением систолического и повышением диастолического компонентов кровотока, что отражает ожоговый оксидативный стресс в коже и подкожно-жировой клетчатке; летом гиперперфузия проявляется в 1-е сутки.

КФА оказывают корригирующий и лечебный эффекты в различных комбинациях приема: в экстремальных ситуациях они повышают функциональный резерв плазменных компонентов СГ, подключая к адаптационным реакциям незадействованные в норме структуры и компоненты, что является структурно-функциональной основой адаптации, которая способна приводит к развитию структурного следа [Меерсон, Ф.З., 1981; Сидельникова, В.М., 2004].

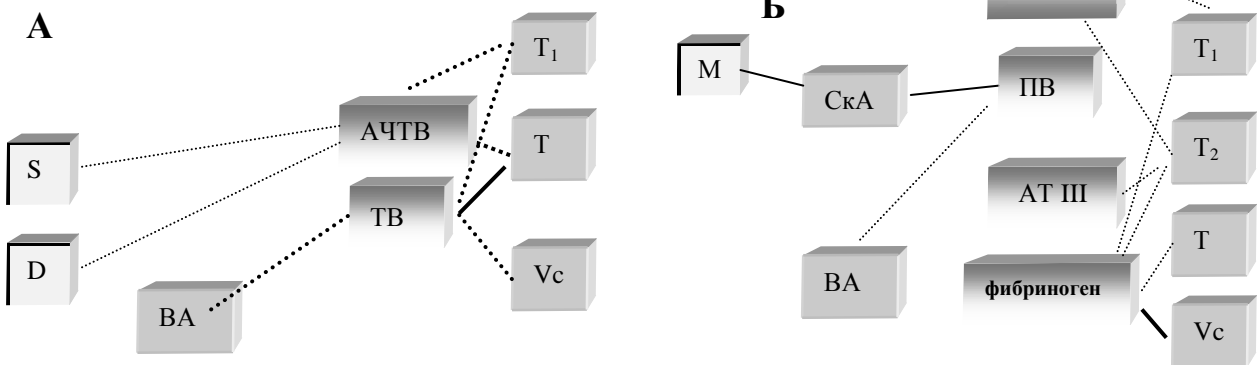
Профилактический прием БР-РС в большей степени имел «структурный след» – выраженные признаки гиперкоагуляции, снижение АТ III, гипофибриногенемия, тромбоцитопения, характерные для подострого ДВС-синдрома, отмечались к 7-м суткам ожога, степень выраженности нарушений плазменных и клеточных факторов была меньше, особенно зимой, к 21-м суткам большинство показателей имели тенденцию к нормализации.

Лечебный прием обоих ФК приводил к частичной коррекции нарушений плазменного гемостаза, начиная с 7-х суток и достижение уровня ДИ контроля к 21-м суткам по показателям плазменной коагуляции. Отмечалось статистически значимое снижение уровня РФМК, тенденция к нормализации АТ III, достоверная нормализация показателя XII-ЗЛ к 21 суткам (к суткам ЭОТ), летом происходила коррекция клеточного звена (СтА, СкА), с большей эффективностью БР-РС, а зимой оба ФК проявляли схожую активность ($p < 0,01$). Комбинированный (лечебно-профилактический) прием обоих ФК имел сезонные отличия и максимально выраженный корригирующий эффект: добавочный путь свертывания восстанавливается лучше в зимний период, нормализация антикоагулянтной активности и конечного этапа свертывания (ТВ, фибриноген) более выражена летом, нормализующее влияние на основной путь свертывания (ПВ, РФМК) проявляется в оба сезона года. Из двух ФК более эффективен летом «Биоритм-РС» - большинство показателей достоверно быстрее достигали доверительного интервала (ДИ) контроля, зимой оба ФК проявляли достоверный нормализующий эффект. Летом происходит статистически значимая нормализация показателей МЦ (М, PI, RI), более выражена на фоне БР-РС.

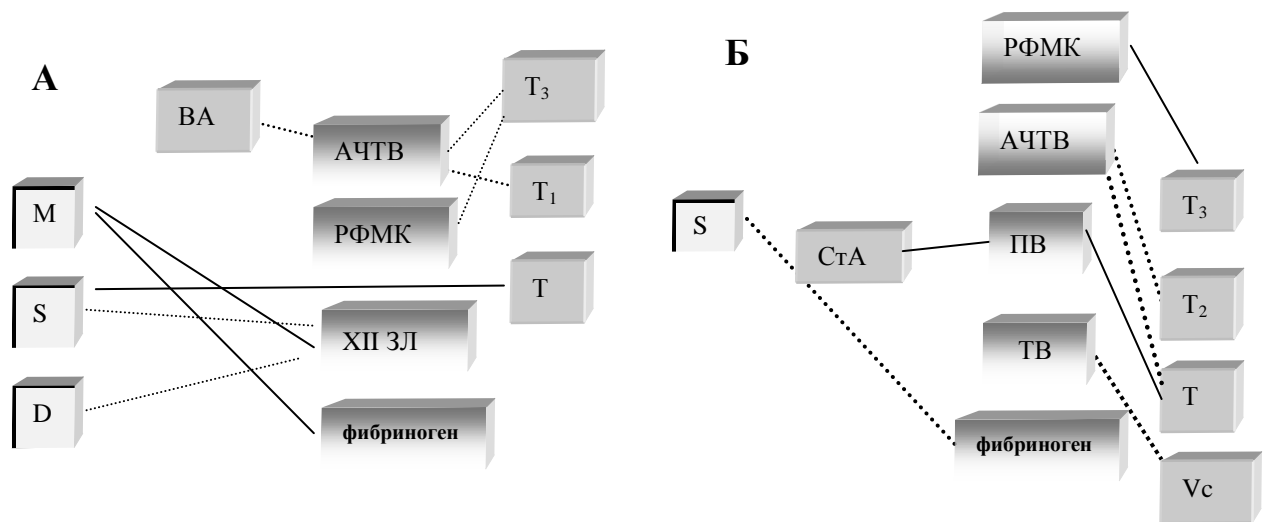
Ожог на фоне развивающегося ДВС-синдрома включает воспалительный ответ, происходит синтез активаторов и ингибиторов свертывания. Можно полагать, что сезонные различия обусловлены сезонными адренергическими отличиями реагирования, что приводит к различным уровням повышения биологически активных веществ в тканях. Известно, что фактор активации тромбоцитов в зависимости от дозы может оказывать как вазоконстрикторный, так и вазодилаторный эффект [Шитикова, А.С. и соавт., 2008], поэтому

сезонные отличия могут обеспечиваться дозозависимыми эффектами БАВ и формировать сезонно отличную эффективность лекарственных веществ, КФА.

Экспериментальная ожоговая травма



Лечебно-профилактический прием БР-Э при ожоге



Лечебно-профилактический прием БР-РС при ожоге

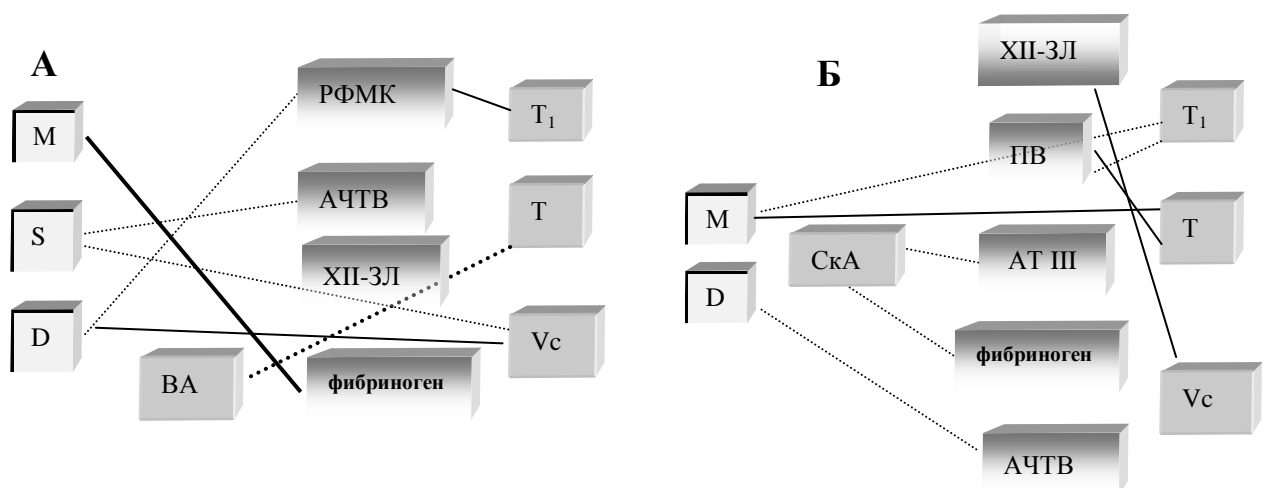


Рисунок 3. Корреляции в 1-е (А) и 7-е (Б) сутки ожоговой травмы в зимний сезон по результатам анализа Спирмена ($p < 0,05$)

—————> положительные > отрицательные связи

Лечебно-профилактический прием (ЛПП) обоих ФК сопровождается менее выраженным поломом функциональных связей в СГ и микроциркуляции (сохраняя участие МЦ), усиливает характер корреляций на 7-е сут. ожога (больше для плазменного звена гемостаза) (рис.3). В работах И.И. Брехмана и А.С. Саратикова показано, что применение адаптогенов (элеутерококка или золотого корня) меняет картину общего адаптационного синдрома Г. Селье: отсутствует или слабо выражена при стрессорных воздействиях «триада Селье» (гиперплазия надпочечников и связанный с ней гиперкортицизм, атрофия вилочковой железы и изъязвления слизистой желудка) [Яременко, К.В., 2005], быстрее наступают восстановительные процессы стадии «резистентности».

Анализ биоритмов показал, что в оба сезона года развивается десинхроноз в СГ и МЦ, но *зимой* количество достоверных ритмов снижается до 42,85% в 1-е сут. ожога, тенденция к восстановлению отмечается к 21-м сут. (71,42%). В 1-е сут. среди достоверных отмечается высокая доля ультрадианных (УдР) - T₂, Vc, ТВ, МЦ (M, S), АЧТВ - (55,6%) и инфрадианных (ИдР) ритмов (44,4% - преимущественно ритмы свертывания цельной крови (Т, Т₁) и активности тромбоцитов (СтА), к 7 сут. появляются циркадианные ритмы (20%) (ЦдР), однако доля УдР около 50%. На 21-е сут. еще преобладают ультрадианные (46,8%), достоверные ИдР пополняется из числа ранее недостоверных ритмов (26,6%). *Летом* десинхроноз более выражен и восстановление структуры происходит позже, % достоверных ритмов меньше 40% в 1-7 сут., к 21-м сут. доля их возрастает до 66,7%. В 1-е сут. присутствуют достоверные инфра- (57,1%) и ультрадианные (42,9%) ритмы. Среди ИдР, как и зимой, регистрируются показатели свертывания цельной крови и агрегации тромбоцитов. К 7-м сут. увеличивается % ультрадианных (62,5%), и к 21-м сут. регистрируются ЦдР (35,7%) (рис.4).

В оба сезона идет смещение акрофаз активности коагуляционной подсистемы на 2-5 часов к светлому времени суток, амплитуды ритмов снижены, отсутствуют достоверные ритмы. У сохранившихся в 1-е сутки ультрадианных ритмов увеличивается периодичность. Таким образом, на фоне ожогового ДВС-

синдрома у животных развивается острый (1-е сут.), затем хронический (7 сут.) посттравматический десинхроноз, он сохраняется до 21 сут. - мезоры ритмов свертывания цельной крови начинают возрастать, амплитуды снижаются, т.е. выявляются жесткие ритмы с низкой емкостью адаптации СГ.

Профилактический прием ФК при ЭОТ в 1-е сут. сохранил ЦДР в оба сезона, к 21 сут. отмечено восстановление структуры БР, особенно на фоне БР-РС. Лечебный прием ФК восстанавливал циркадианную ритмику с 7-х сут. ожога, нормализация структуры БР на фоне БР-РС происходила зимой к 21-м сут.; летом % достоверных ЦДР к концу эксперимента (21 сут.) был выше, чем при ожоге без фитокоррекции. Эксперимент происходил в течение 2003-2007 гг., в динамике которых отмечены разные формы реагирования на ожог. В большинстве сезонов в 1 сутки отмечалось преобладание УдР над ИдР зимой, и, наоборот, летом - в течение 2003-2005 гг. В последующие годы (2006-2007 гг.) отмечались обратные изменения.

При лечебно-профилактическом приеме (ЛПП) ФК ожидаемо лучшего восстановления циркадианной ритмики не происходило, т.е. биологический эффект ФК не накапливался, и имел границы реагирования в системах.

В динамике ожога без коррекции и с фитокоррекцией удлинялись периоды ритмов (1-7 сутки), с последующим возвращением их вначале в спектр достоверных инфра-, затем ультра- и, наконец, циркадианных ритмов. Эта особенность присутствовала в большинстве серий эксперимента и являлась, на наш взгляд, примером принципа «биологической амортизации» (Б.С. Алякринского 1983), выдвинувшего гипотезу о том, что «ритмы с разными длительностями периодов образуют многоступенчатую систему амортизации, которая сопровождает экстремальные воздействия», а целостная ритмическая картина биосистемы определяет ее адаптационные возможности к условиям окружающей среды, в такой ситуации уход биосистемы от стационарности проявляется периодической дестабилизацией уровня как на примере частных характеристик БР, так и в структуре временной организации (ВО) [Хетагурова, Л.Г., 1998].

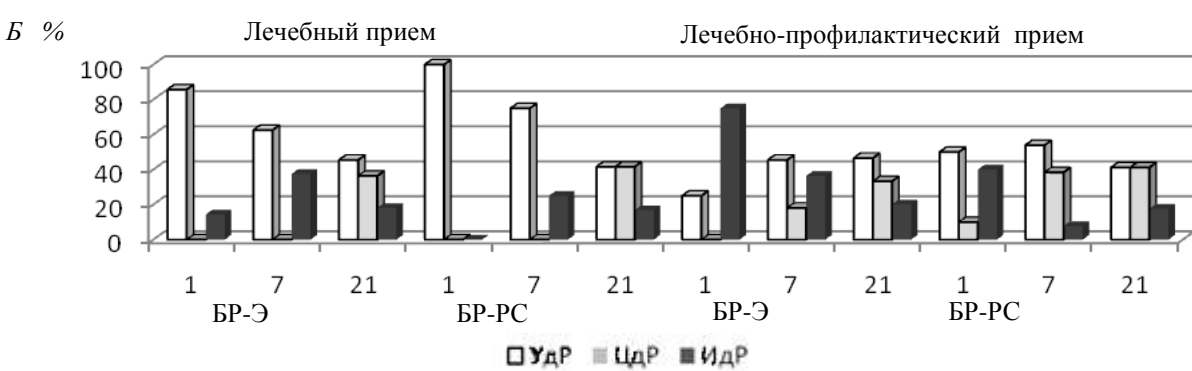
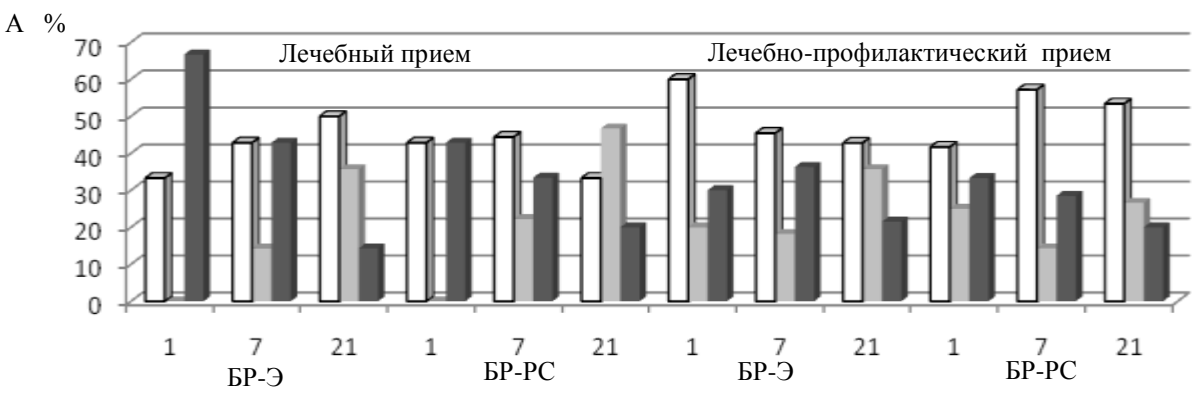
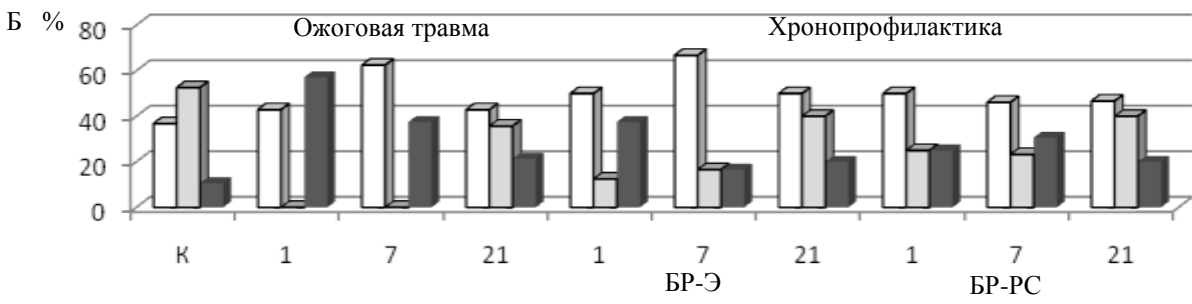
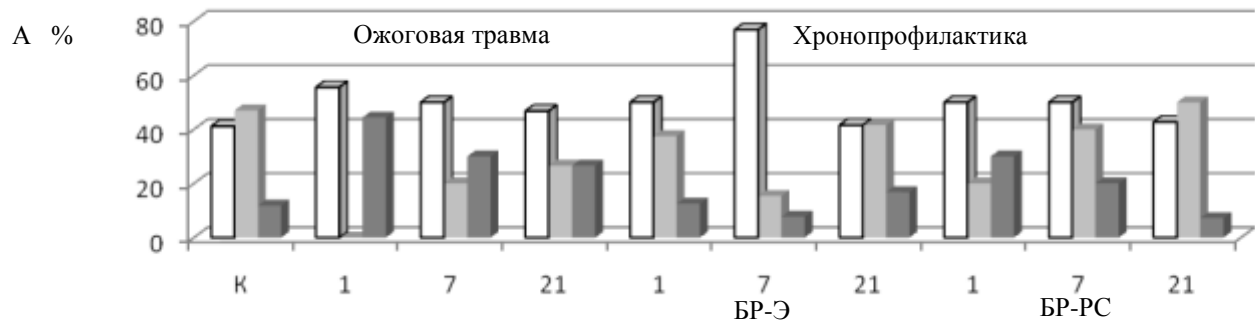


Рисунок 4. Спектр достоверных биоритмов в динамике ожога зимой (А) и летом (Б) (УДР – ультрадианные, ЦДР – циркадианные, ИДР – инфрадианные биоритмы)

Сезонные особенности ДВС-синдрома при экспериментальном перитоните, коррекция фитоадаптогенами.

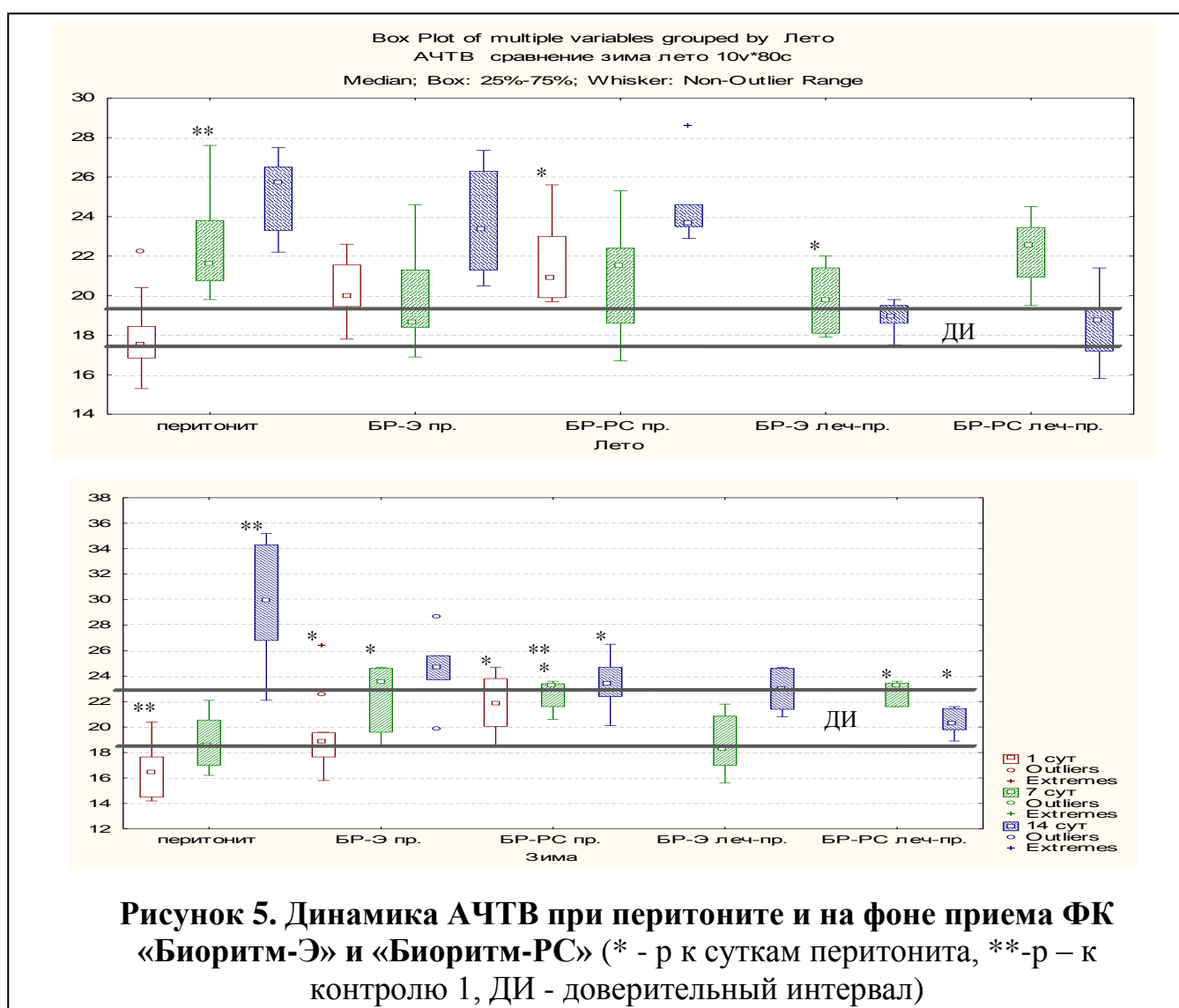
В модели перитонита (П) медиаторы воспаления на фоне повышенной проницаемости сосудов поступают в кровь, выполняя роль тканевой тромбокиназы, инициируют гиперкоагуляцию прокоагулянтов и активируют тромбоциты. Активация клеток способствует выбросу тромбопластина, создавая условия для тромбинемии и первичного тромбообразования, что способствует развитию ДВС [Баркаган, З.С., 2001; Арсентьев, И.Н. и соавт., 2005; Vinazzer, H., 1989] - формируется «порочный круг» - разновидность типового патологического процесса.

При перитоните оценка показателей гемостаза демонстрировала развитие гиперкоагуляционной фазы острого ДВС-синдрома, более выраженного летом уже с 7-х сут., достигая максимальных нарушений к 14 суткам.

Зимой в 1-7-е сут. происходит активация плазменных прокоагулянтов (ускорение АЧТВ, ТВ), повышается фибриноген, начинает нарастать РФМК, АТ III снижен, гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция цельной крови, происходит торможение фибринолиза. К 21 сут. отмечено торможение плазменных путей свертывания (удлинение АЧТВ (рис.5), ТВ, происходит достоверное снижение фибриногена на фоне нарастания РФМК, нарастающего снижения АТ III, тромбоцитопатии и тромбоцитопении, ухудшается микроциркуляция ($p < 0,05$). *Летом* патологические изменения формируются на 7-е сутки: удлинение АЧТВ, высокие концентрации РФМК. Падение АТ III, тромбоцитопатия и тромбоцитопения, ухудшение кровотока диагностировали уже с первых суток ($p < 0,05$).

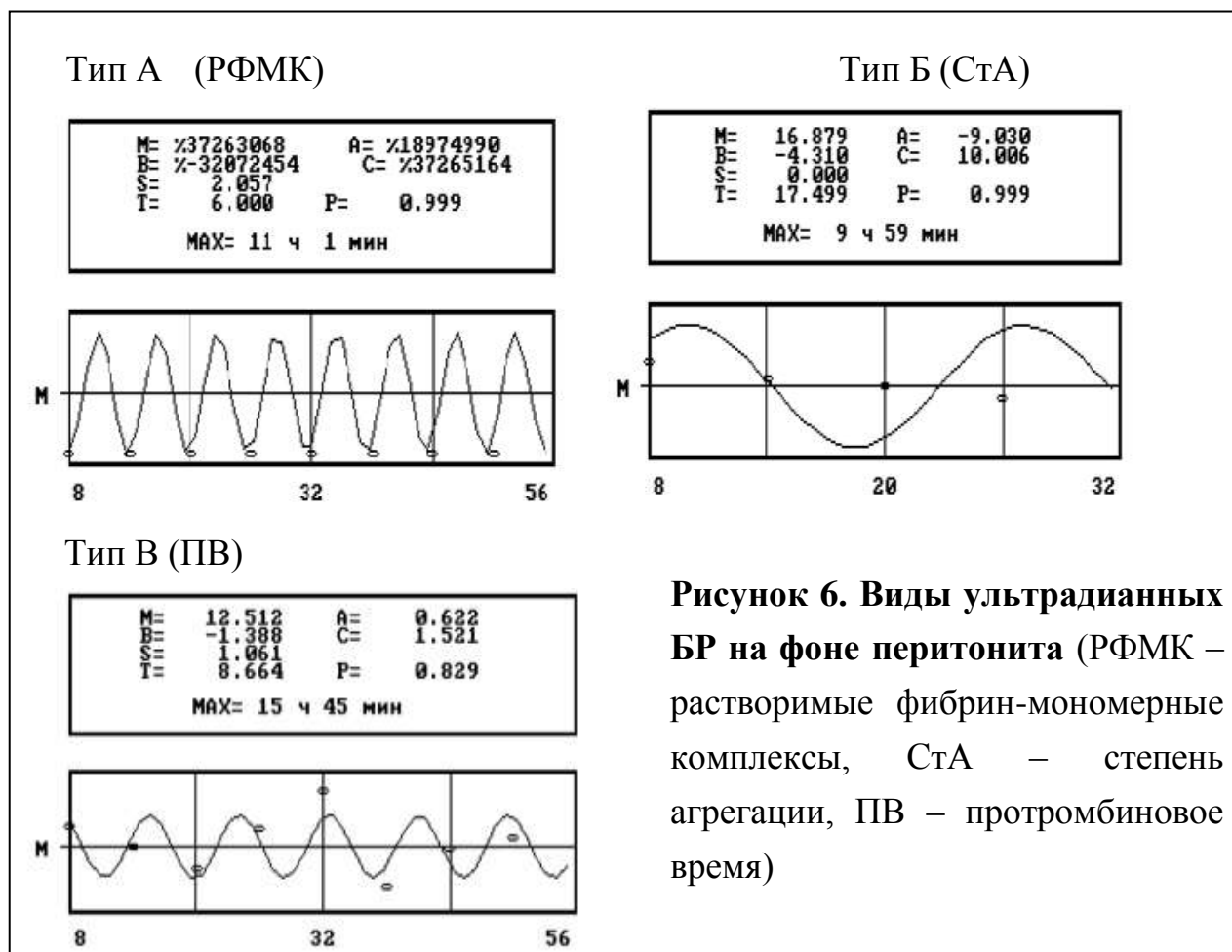
Использование КФА при П предполагало получение более выраженного терапевтического эффекта, тем более доказано, что применение препаратов антиоксидантного (эмоксипин, мексидол, этоксидол) и антигипоксантного (ремаксол) типа действия при остром перитоните уменьшает интоксикацию, снижает в плазме уровень токсинов гидрофильной и гидрофобной природы, что восстанавливает функционально-метаболическое состояние печени и почек

[Логинова, О.В., 2011]. Эффекты мелатонина в модели липополисахаридного сепсиса варьировали в зависимости от времени суток [Alamili, M. et al., 2013]: мелатонин в течение 3-х часов не влиял на течение септического ДВС, но профилактировал тромбоцитопению за счет мобилизации мелатониновых рецепторов в клетках селезенки, что способствовало выбросу тромбоцитов [Lansink, M.O. et al., 2016]. В наших исследованиях при использовании КФА летом количество тромбоцитов повышалось при использовании БР-РС к 14-м суткам.



ФК незначительно улучшали состояние звеньев СГ и МЦ за счет присущих им антиоксидантных, антигипоксантных и адаптационных свойств, но тяжесть

нарушений не позволяет говорить о высокой эффективности КФА при данной патологии, несмотря на увеличение продолжительности жизни животных.



Спектральный анализ БР СГ и МЦ регистрировал выраженные нарушения системы в зимний и летний сезоны года: *зимой* в 1-е сут. увеличивались ультра- и инфрадианных ритмы на фоне отсутствия циркадианных (81,8 и 18,2%%, соответственно), *летом* - та же тенденция (60 и 40%%, соответственно). Количество достоверных ритмов в динамике перитонита снижается с 1-х (55,5%) до 9,5% к 14 сут. *зимой* (с 47,6% до 15% *летом*), развивается острый десинхроноз с отсутствием в спектре циркадианных периодичностей. К 14 суткам *летом* выше доля достоверных ИДР (более 66,7%), *зимой* отмечено преобладанием УДР (100% на 7-14 сут.).

Профилактический прием КФА несколько корригирует нарушения. Так, *зимой* на 7-е и 14-е сут. количество достоверных БР на 12,5 и 9,25%% выше при приеме БР-Э и на 21,7 и 21,75%% при приеме БР-РС, в спектре нет ЦДР. *Летом*

достоверных ритмов больше на 14-е сутки, особенно при приеме БР-РС (33,3% к 13,3% на фоне БР-Э и 15% в контрольных сутках перитонита).

Лечебно-профилактический прием фитоадаптогенов более эффективен *зимой* – острый десинхроноз формируется только к 14 суткам на фоне обоих ФК; летом, несмотря на более высокий % (к контрольным суткам П) достоверных ритмов, циркадианные - к 14-м суткам отсутствовали.

Среди достоверных УдР зимой присутствовали в 1,5 раз чаще (более чем в 40% случаев) ритмы с периодом 5-7 часов, высокой амплитудой, акрофазой в утренние часы (рис. 6, тип А), в 35% случаев - ритмы с меньшей амплитудой и периодом 8-12 часов, акрофаза отмечалась в дневные часы (рис.6, тип В) и высокоамплитудные УдР с периодом 12-20 часов (акрофазы в утреннее и дневное время) (рис. 6, тип Б). Подобные изменения характерны для острого внутри- и межсистемного десинхроноза.

При приеме КФА ритмы типа А не выявляли, что может свидетельствовать о том, что указанные характеристики биоритмов являются преимущественно признаками острого десинхроноза.

ЦдР при приеме ФК в динамике также отсутствовали. Эффекты КФА, направленные на восстановление взаимосвязей между звеньями систем гемостаза и микроциркуляции, способны в течение определенного периода, зависящего от силы стрессирующего фактора, удерживать систему в относительно стабильном состоянии, но истощение адаптационных ресурсов после 7-х суток нивелирует их эффекты. Тяжесть воспаления при перитоните в большинстве случаев приводила к смерти животных, однако продолжительность жизни на фоне КФА была больше, особенно при приеме «Биоритм-РС», содержащего мощный антиоксидант – родиолу розовую, снижающую интенсивность эндотоксемии.

Особенности гестационного ДВС-синдрома, коррекция фитоадаптогенами.

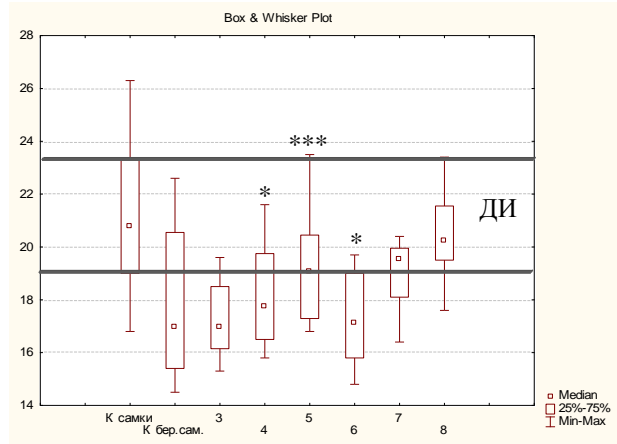
Для изучения экспериментального гестоза (ЭГ) выбрали летний сезон года, т.к. показано [Абрамова, Ж.И. и соавт., 1972], что содержание норадреналина и серотонина является наименьшим в весенне-летнее время, что и позволило

оценить действие КФА в условиях минимальной модификации биологических эффектов катехоламинов на фоне гестации, хотя мы предполагали, что летом положительные эффекты комплексных фитоадаптогенов (КФА) будут менее выражены.

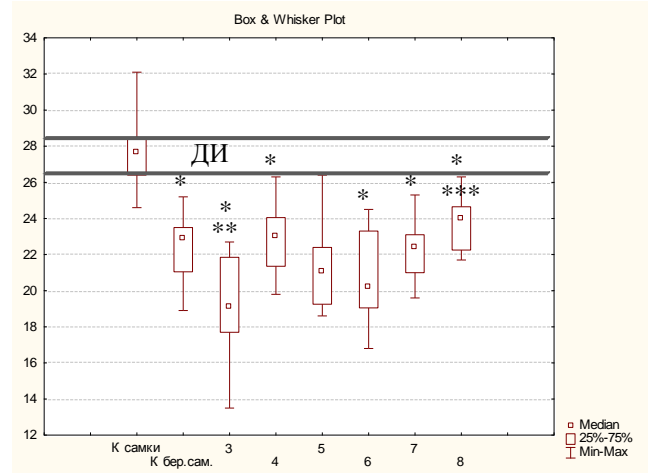
При ЭГ развивался хронический ДВС-синдром с нарушением МЦ и развитием хронического межсистемного десинхроноза. Отмечены признаки плазменной гиперкоагуляции (активация АЧТВ, ТВ ($p < 0,05$), ПВ), повышены РФМК ($p < 0,05$), снижен АТ III, идет торможение XII-3Л (рис.7), тенденция к гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции по свертыванию цельной крови (ускорение T_{1-2} , Т, торможение фибринолиза T_3 , ($p < 0,05$)). При фитокоррекции в профилактическом режиме «структурный след» отсутствовал, отмечена лишь достоверная нормализация плазменной активности (по АЧТВ), снижение уровня фибриногена (БР-РС). При ЛПП были получены положительные, но «избыточные» эффекты, $p < 0,05$ (более выражены на фоне БР-Э).

При неосложненной гестации снижены корреляций, выключена МЦ и тромбоцитов, плазменное звено влияет на свертывание цельной крови – АТ III и T_2 ($R = +0,77$, $p = 0,025$). Среди плазменных компонентов представлены корреляции: ТВ и АТ III и фибриноген ($R = +0,83$, $p = 0,01$ и $R = -0,83$, $p = 0,009$); цельной крови – T_2 и Т ($R = +0,95$, $p = 0,001$) (рис. 8А). Обеднение статистически значимых средних и сильных корреляций может говорить об изменении контуров регулирования - в процесс гестации включается новое регуляторное звено – плацента. Анализ вариаций демонстрирует усиление показателей асимметрии и эксцесса, что свидетельствует о вероятном развитии адаптационных изменений, например, по АТ III - отмечается повышение коэффициентов асимметрии (при неосложненной беременности) и эксцесса вплоть до резкого повышения (при ЭГ) (-0,16 и -0,91 и 1,27 и 3,42, соответственно, к контролю (-0,39 и -1,12)). Показатели Т (продолжительность свертывания), АТ III (антитромбин III) и фибриноген присутствуют во всех представленных контурах регуляции СГ (рис. 8Б)

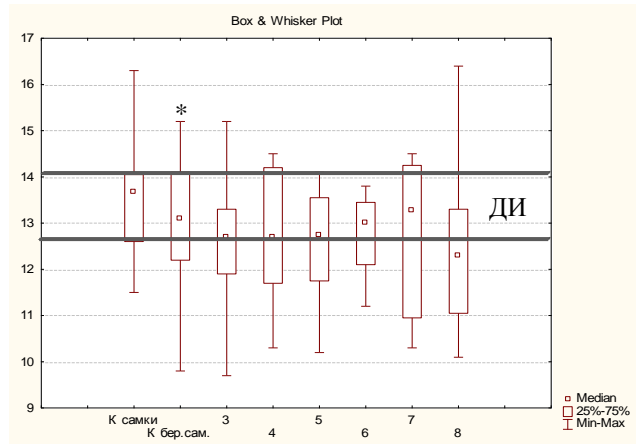
АЧТВ



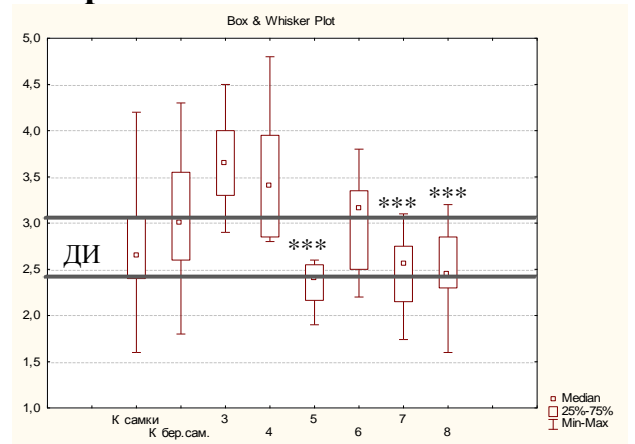
ТВ



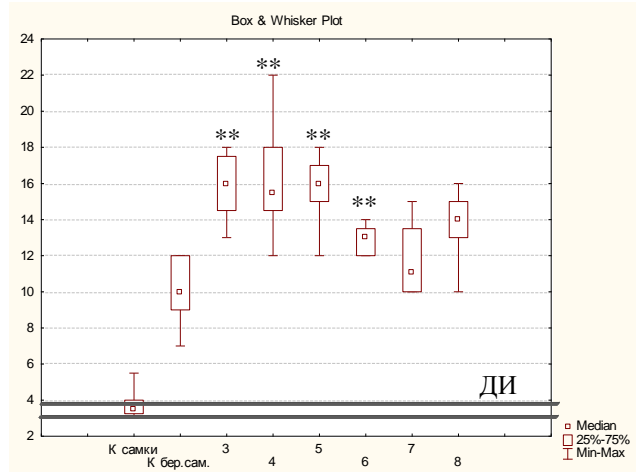
ПВ



Фибриноген



РФМК



АТ Ш

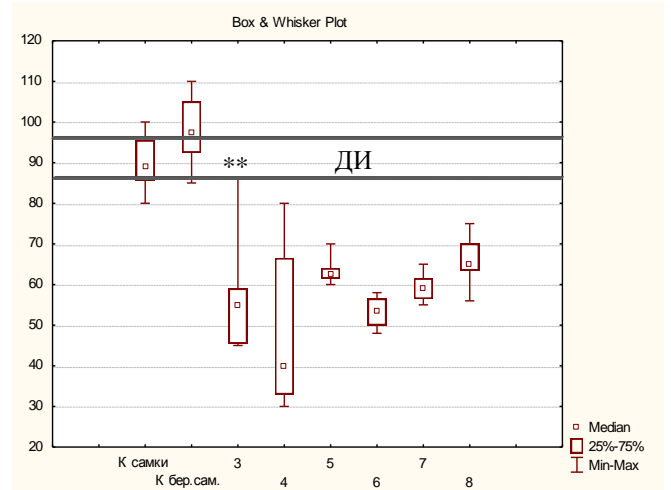
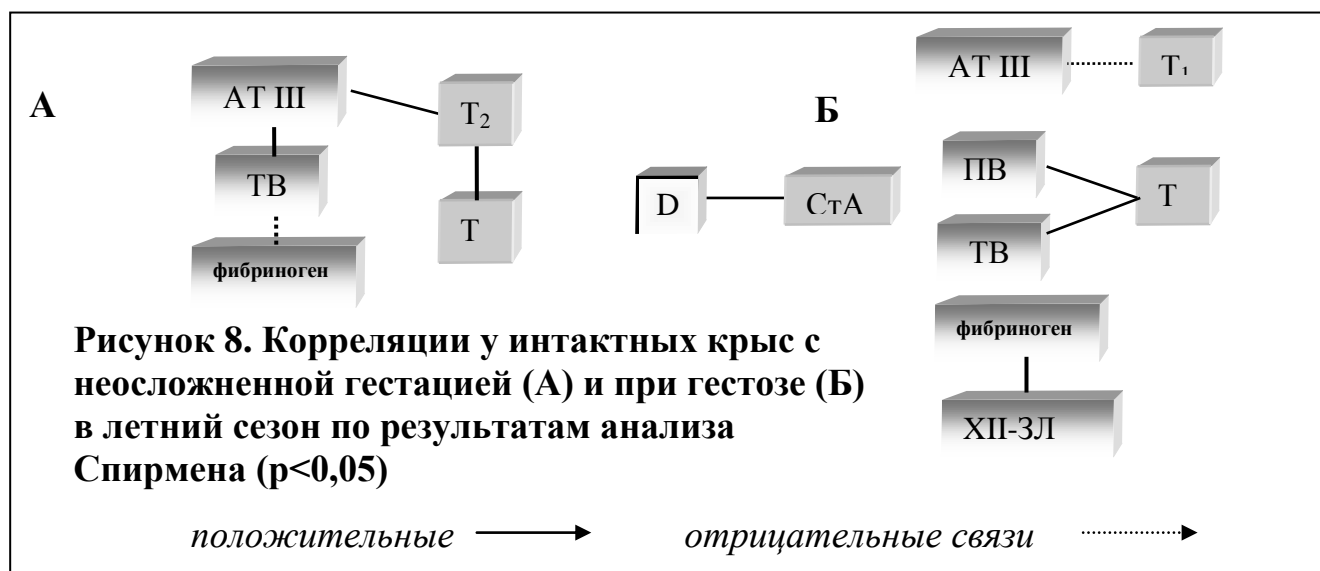


Рисунок 7. Динамика показателей коагулограммы при гестационном ДВС-синдроме (*p – к контролю 1 (здоровые самки), ** p – к контролю 2 (беременные самки), * p – к группе с ЭГ; ДИ - доверительный интервал); 3 группа – крысы с ЭГ, 4-5 группы – проф.прием БР-Э и БР-РС; 6 – ЭГ с введением физраствора через зонд; 7-8 – лечебно-проф. прием БР-Э и БР-РС.**

. В отличие от самцов, у которых летом количество Уд и ИДР было примерно одинаковым, у intactных самок превалировали достоверные ультрадианные БР,

среди них присутствовали ритмы (5%) с высокой и средней амплитудой, акрофазой в утренние часы и периодом 5-7 часов (тип А). Эти ритмы были характерны для показателей плазменного гемостаза, определяемых синтезом субстратов (прокоагулянтов), и показателей микроциркуляции (рис. 9). ЦДР определяли характер свертывания цельной крови (по показателями электрокоагулограммы), а агрегационная активность находилась в спектре ИдР.



При гестозе мы видим картину хронического межсистемного патологического десинхроноза, со снижением процента достоверных ритмов (с 90,5% у крыс с НБ до 66,6%), падает доля ЦДР (с 26,4% у крыс с неосложненной беременностью до 7,1%), растут ритмы напряжения адаптации – УдР и ИдР (64,3% и 28,6%, соответственно). При гестозе биоритмы МЦ утрачивают достоверность. В большинстве случаев амплитуды ультра- и инфраниантных ритмов растут, в 50% случаев акрофазы смещаются на дневные часы. Сохраняется единственный ЦДР – ритм Т – продолжительности свертывания цельной крови. Если в норме ритм, характеризующий добавочный путь свертывания (АЧТВ) характеризовался типом А (с периодом 4 часа), то при ЭГ происходило увеличение периода достоверных ритмов до 12 часов - бимодальные ритмы, акрофазы которых сместились с ранних утренних часов на 10 ч 54 мин и 23.00 часа, мезор снизился. На фоне лечебно-профилактического приема БР-Э параметры ритмов приблизились к гестационной норме, на фоне приема БР-РС –

сохранялся бимодальный БР с периодом 12 часов.

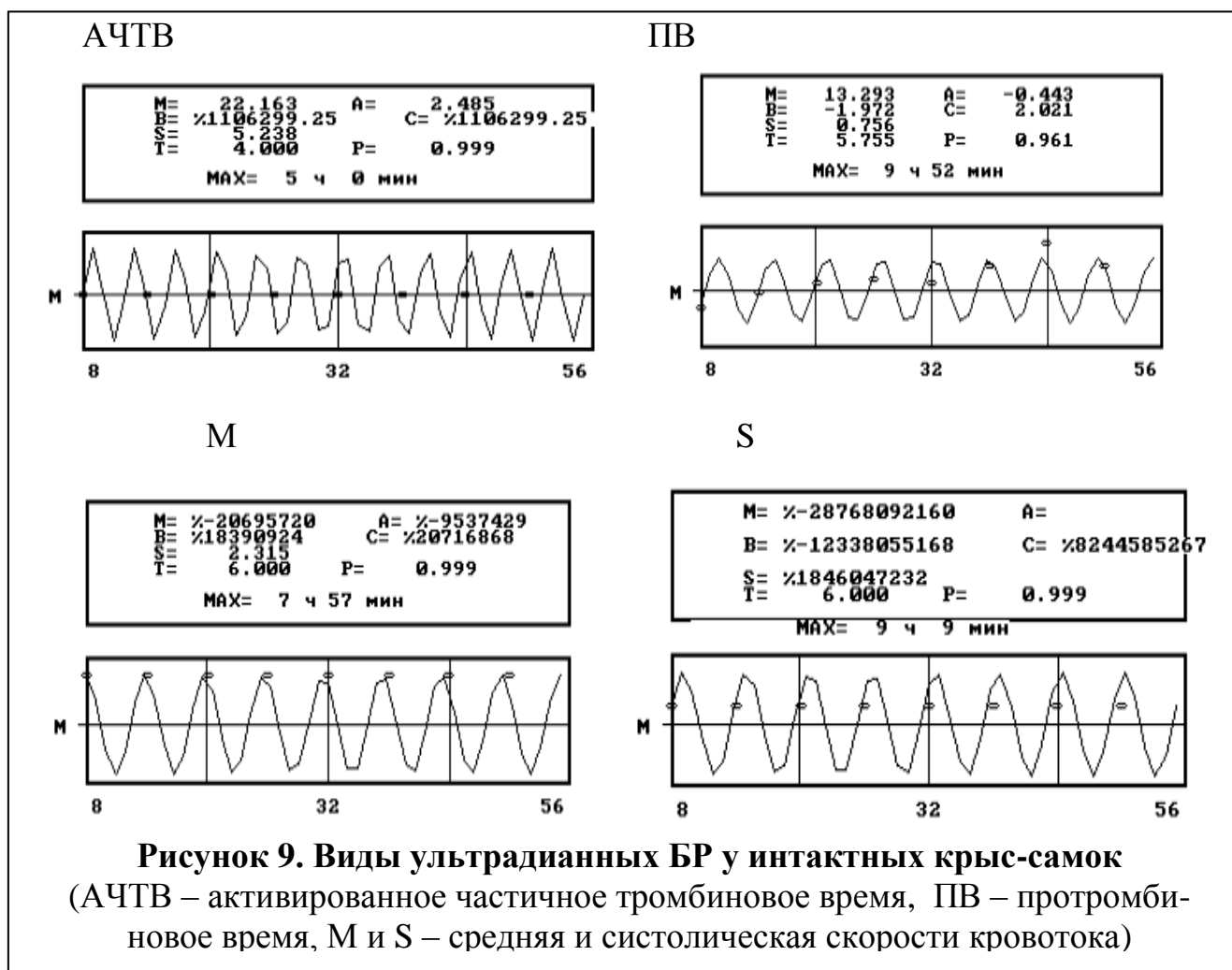


Рисунок 9. Виды ультрадианных БР у интактных крыс-самок
(АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время, ПВ – протромбиновое время, М и S – средняя и систолическая скорости кровотока)

Т.о., прием ФА повышал адаптационный ресурс СГ и МЦ, восстанавливая структуру биоритмов.

Временная организации ССС у пациентов с ожоговой болезнью.

Анализ биоритмов у пациентов с хронической ожоговой токсемией (2 месяца после ожога) показал наличие *хронического* посттравматического ожогового десинхроноза – снижение доли циркадианных ритмов, присутствие т.н. «жестких» ритмов с низкой амплитудой – которые сопровождаются нарушением процессов хроноадаптации и приводят к затягиванию процессов саногенеза. В спектре достоверных ритмов по признаку величины периода у ожоговых больных почти в 3 раза выше, чем в контроле, констатировали процент ультрадианных ритмов (63,2%), ЦдР составляли около 9,5%, 27,3% приходилось на долю инфрадианных ритмов. Групповой хроноанализ показал снижение мезоров и амплитуд ритмов

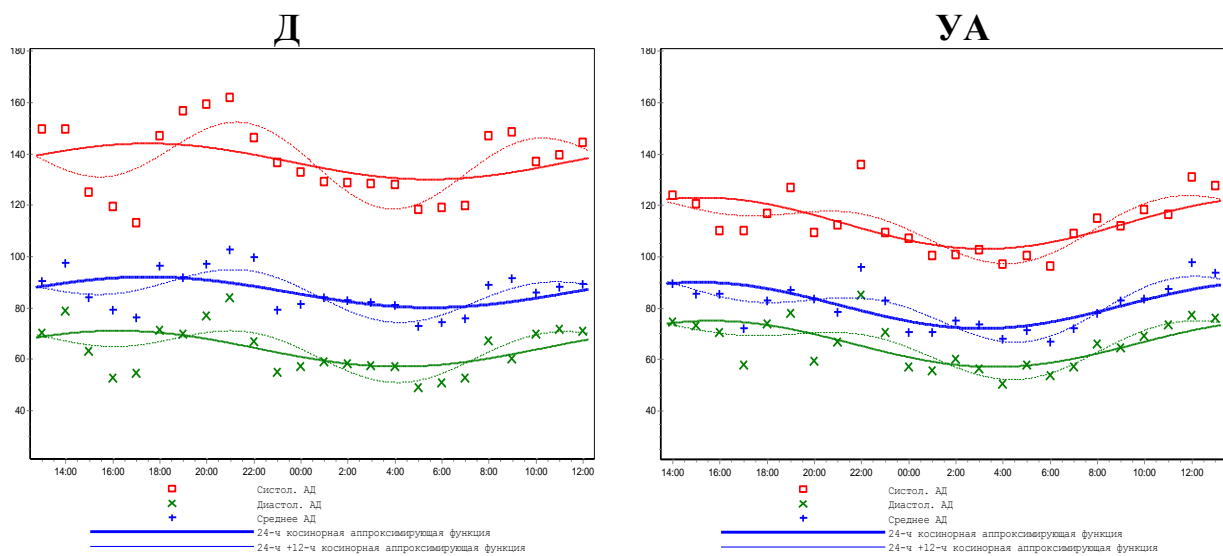
сердечной деятельности (САД, ДАД, СрАД, ПАД).

Акрофазы большинства биоритмов не соответствуют хронотипу (9 из 12 обследуемых с индифферентным хронотипом), разбросаны по оси времени, зоны блуждания акрофаз расширены на 4,5 и более часов. Если в норме ритмы АД циркадианные, то у пациентов с ожогом присутствуют единичные ЦДР, преобладают УдР и ИдР, механизмы адаптации «раскачивают» периоды ритмов в поиске адаптации, что приводит к тому, что программный комплекс по хронобиологическому анализу на основании одних и тех же данных высчитывает несколько статистически значимых вариантов реализации биоритма.

При ожоге происходит ухудшение МЦ в форме гиперперфузии, системное поражение микроциркуляторного русла, с длительной (более 2-х месяцев) ареактивностью сосудистой стенки. Можно полагать, что отсроченные нарушения МЦ и ВОФФ у ожоговых больных могут быть расценены как патогенетические звенья, приводящие к развитию синдрома системного воспалительного ответа, который провоцирует падение активности стрессорного ответа в динамике ожоговой токсемии.

Временная организация при оценке наследственных рисков развития нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции

Характер временной организации физиологических функции у практически здоровых лиц по данным ауторитмометрии, проведенной в семестровый период, характеризовался наличием состояния успешной адаптации (41,25%) и десинхроноза (58,75%). При отдельном статистическом анализе контрольной и опытной групп отличных тенденций по хронотипу и структуре временной организации не выявлено, в группе студентов с высокими рисками по данным анкетирования, десинхроноз отмечался в 59,5% случаев. У остальных диагностировано состояние успешной адаптации. Среди студентов с низкими и высокими рисками наследственных осложнений в системе гемостаза и МЦ после



Десинхроноз

Показатели	Месор (мм рт.ст.)	24-ч. амплитуда (мм рт.ст.)	24-ч. акрофаза (час)	12-ч. амплитуда (мм рт.ст.)	12-ч. акрофаза (час)
САД	137	7 (3)	17:30 (01:36)	12 (3)	21:44 (00:29)
ДАД	64	7 (2)	16:12 (01:09)	6 (2)	22:07 (00:39)
СрАД	86	6 (2)	17:31 (01:14)	6 (2)	21:54 (00:38)

Успешная адаптация

Показатели	Месор (мм рт.ст.)	24-ч. амплитуда (мм рт.ст.)	24-ч. акрофаза (час)	12-ч. амплитуда (мм рт.ст.)	12-ч. акрофаза (час)
САД	113	10 (2)	15:14 (00:45)	6 (2)	22:31 (00:36)
ДАД	66	9 (2)	15:39 (00:48)	5 (2)	22:44 (00:40)
СрАД	81	9 (2)	15:06 (00:42)	6 (2)	23:03 (00:31)

Утренняя динамика (6:00 - 12:00)

Показатели	Систол. АД		Диастол. АД		Единицы измерения
	Д	УА	Д	УА	
Макс. значение ИУЧ	1039	719	330	352	(мм рт.ст./мин) ²
Вел. утр.подъема	57	28	32	23	мм рт.ст.
Скорость утр.подъема	15	9	13	5	мм рт.ст./ч
Утр. макс.	165	134	78	86	мм рт.ст.
Утр.макс./ноч.средн.	135	133	147	151	%
Откл. от лин. тренда	16	5	6	4	мм рт.ст.
% перерегулир.	145	85	104	101	%
Макс.скор. изменения	27	15	15	9	мм рт.ст./ч

Рисунок 10. Индивидуальный хроноанализ по результатам СМАД у студентов с десинхронозом (Д) и успешной адаптацией (УА).

получения информированного согласия было проведено СМАД (по 10 человек каждой группы). У 51% студентов из 20 прошедших СМАД, был диагностирован десинхроноз (косинор-анализа в программе Rhythm), по результатам СМАД у них

присутствовали нарушения суточного профиля (достоверность аппроксимаций), отмечали кратковременные подъемы АД и признаки «мягкой» артериальной гипертензии при полном отсутствии жалоб на самочувствие (рис. 10); данные не коррелировали с оценками анкетирования. Полученные результаты демонстрируют нарушения взаимоотношений в ССС по данным СМАД и оценке временной организации, что говорит о возможности появления дизрегуляторных приобретенных факторов риска уже в молодом возрасте почти у половины респондентов.

Характер генетического полиморфизма (у всех обследованных участников группы риска - 190 человек), показал относительно высокий % частоты мутантных аллелей, что может быть связано с высокой частотой встречаемости признаков недифференцированной патологии соединительной ткани среди респондентов (более 70% случаев). Т.о., у лиц молодого возраста (без клинических проявлений нарушений в системах гемостаза, микроциркуляции и ССС) отмечается *относительно высокий процент носительства предикторных вариантов генетического полиморфизма* на фоне отсутствия, в большинстве случаев, выраженных патологических нарушений временной организации физиологических функций. В то же время пациенты с клиническими осложнениями в СГ и МЦ, формирующимися на фоне патологии сердечно-сосудистой системы, включая беременных с нарушениями фетоплацентарного кровообращения и пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, в 80-100% случаев имеют глубокие нарушения архитектоники биоритмов – острые и/или хронические десинхронозы.

Обсуждение результатов исследований

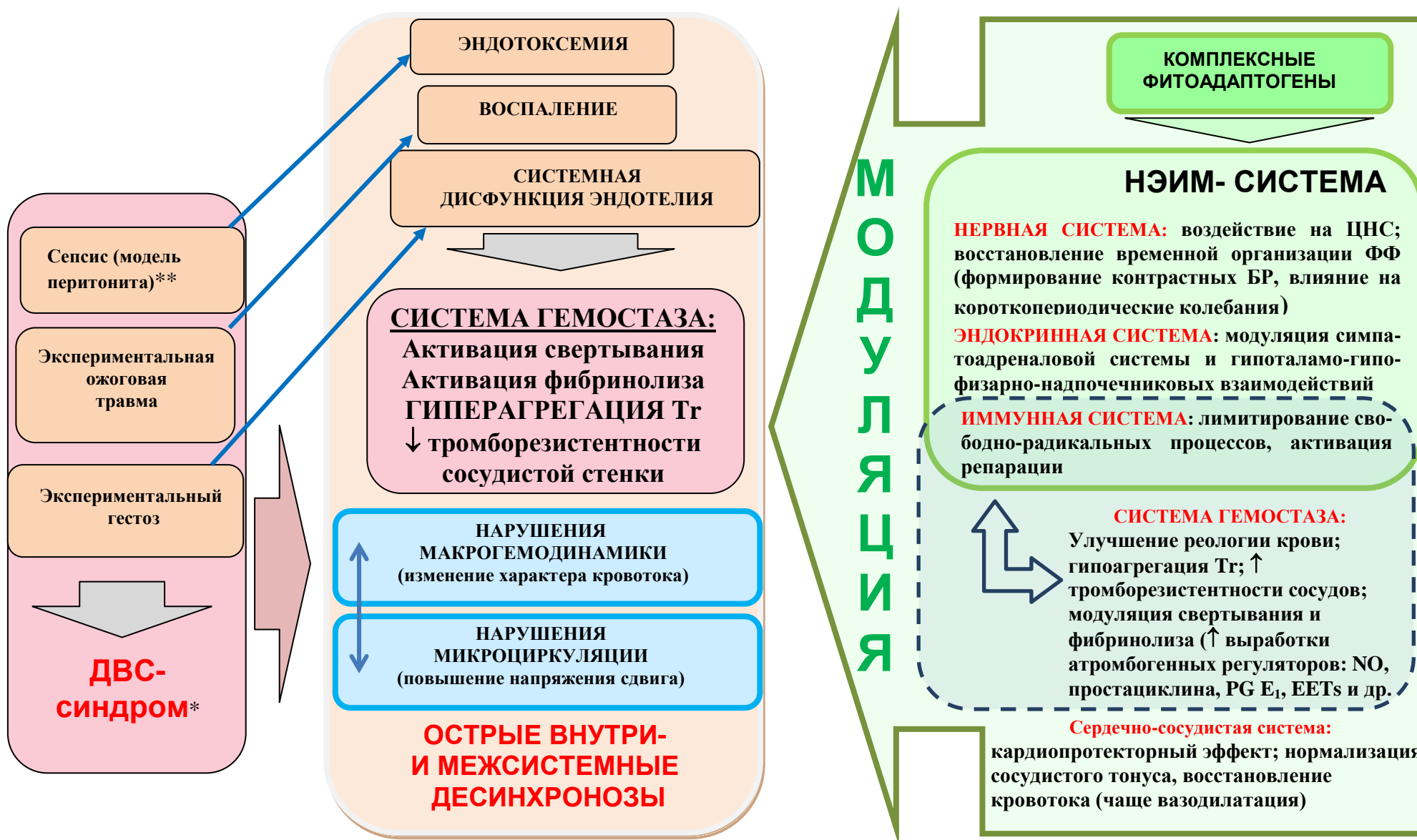
В динамике эксперимента развивается подострый (1-7 сут.) и хронический (21 сут.) ожоговый ДВС-синдром (более выражен зимой), острый септический – к 14 суткам перитонита (более выражен летом), и хронический гестационный (20 сут.), сопровождающиеся развитием острого и подострого десинхроноза в СГ и МЦ.

КФА демонстрировали статистически значимый положительный биологический эффект в оба сезона года, максимально – в зимний сезон года: в профилактическом режиме отмечался «структурный» след, снижающий степень выраженности нарушений; лечебный прием корригировал основные показатели плазменного и клеточного звеньев к 21 суткам ожога, 20-м суткам гестоза; лечебно-профилактический прием достоверно восстанавливал показатели к 20-21 суткам эксперимента. Из двух ФК летом более активен «Биоритм-РС». ФК восстанавливали нарушенную архитектуру биоритмов в оба сезона года, снижали степень выраженности десинхроноза в динамике эксперимента, восстанавливали контур управления СГ и МЦ. При перитоните эффекты ФА менее выражены.

Совокупность наследственных рисков в системе гемостаза и МЦ, при ассоциации с межсистемным десинхронозом, вовлекая ССС, меняет характер кровотока и включает избыточную стимуляцию тромбообразования, что приводит к клиническому проявлению дизрегуляторной патологии системы гемостаза и микроциркуляции, реализуемой в форме тромбофилий и/или ДВС-синдрома.

Многолетнее изучение КФА в коррекции нарушений временной организации физиологических функций и системы гемостаза в эксперименте и клинике [Хетагурова, Л.Г. и соавт., 1989-2010], показало их высокую эффективность, низкий спектр противопоказаний, отсутствие, в большинстве случаев, осложнений курсового приема. В качестве общедоступного и эффективного метода хронопрофилактики, действующего на местном и центральном уровнях регуляции НЭИМ-системы, можно рекомендовать прием комплексных фитоадаптогенов, которые способствуют гармонизации временной организации физиологических функций, с одной стороны, а с другой – модулируют нарушения в системах гемостаза и микроциркуляции, т.е. приводят к формированию т.н. «состояния неспецифически повышенной сопротивляемости» [Забродин, О.Н., 2005; Арушанян, Э.Б., 2009; Ботоева, Н.К., 2013], что, несомненно, влияет на адаптационную способность, течение патологических процессов, в особенности, воспаления, нарушений системы гемостаза, ДВС-синдрома (схема 1).

Механизм влияния комплексных фитоадаптогенов на течение ДВС-синдрома в эксперименте.



ВЫВОДЫ

1. Состояние систем гемостаза и микроциркуляции у интактных животных характеризуется наличием внутри- и межблоковых корреляций, включающих компоненты систем гемостаза и микроциркуляции, обеспечивающих успешное адаптивное регулирование в условиях гармоничной временной организации, представленной преимущественно цирка- и ультрадианными ритмами, имеет сезонные различия.

2. Комплексные фитоадаптогены (фитоккоктейли «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС») в эксперименте у интактных животных модулируют взаимоотношения между звеньями системы гемостаза и микроциркуляции, оказывают гипокоагулирующий эффект в оба сезона года, улучшают микроциркуляцию тканей, повышают тромборезистентность сосудов.

3. Воздействие в эксперименте экстремального стрессорного фактора вызывает развитие острого ДВС-синдрома при ожоговой травме и сепсисе, хронического ДВС - при гестозе, выраженность фаз синдрома имеет сезонные отличия.

4. Различные этиопатогенетические варианты экспериментального ДВС-синдрома характеризуются достоверным снижением количества внутри- и межблоковых корреляций, исключением из процессов регулирования микроциркуляторного звена, развитием острого или хронического десинхроноза с перестройкой временной организации системы гемостаза преимущественно на ультрадианный спектр регулирования.

5. Использование комплексных фитоадаптогенов при ДВС-синдроме в эксперименте восстанавливает показатели систем гемостаза и микроциркуляции, их биологическая эффективность имеет статистически значимые сезонные различия: лечебный и лечебно-профилактический прием нормализует структуру временной организации; профилактический прием сопровождается развитием «структурного следа» с большей эффективностью в зимний сезон года.

6. Использование комплексных фитоадаптогенов при коррекции

экспериментального ДВС-синдрома характеризуется повышением количества и силы взаимодействий между звеньями гемостаза и микроциркуляции, появлением новых корреляций, способствующих механизмам выздоровления.

7. У пациентов с ожоговой болезнью, через два месяца после травмы, сохраняются нарушения микроциркуляции (гиперперфузия) и временной организации сердечно-сосудистой системы (хронический патологический десинхроноз), что снижает активность механизмов в динамике ожоговой токсемии.

8. Комбинированный алгоритм хрономониторинга состояния временной организации физиологических систем организма и генодиагностики предикторов развития нарушений гемостаза и микроциркуляции позволяет выявить группы риска развития ДВС-синдрома на доклиническом этапе для повышения эффективности профилактических мероприятий.

9. Использование комплексных фитоадаптогенов в профилактике ДВС-синдрома вызывает развитие «состояния неспецифически повышенной сопротивляемости» - повышает адаптационный ресурс организма за счет гармонизации временной организации физиологических функций, модулирует взаимодействия в системе гемостаза и микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Новые знания о механизмах развития ДВС-синдрома рекомендуется использовать в образовательном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов, ординаторов, аспирантов кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России.
2. При наличии немодифицируемых - наследственных факторов риска развития патологии систем гемостаза и микроциркуляции (полиморфизм генов: PAI-1, 4G/5G; NOS3, Glu298Asp; PROC, C(-1654)T); HTRA2, A(-1438)G; F5 (Arg506Gln)), необходима динамическая оценка временной

организации физиологических функций для выявления модифицируемого фактора риска – патологического десинхроноза в ССС, с последующей разработкой индивидуальных программ не- и медикаментозной профилактики тромботических осложнений у относительно здоровых лиц (студентов) и пациентов с гемостазиологическими осложнениями в сердечно-сосудистой системе.

3. Профилактика возникновения ДВС-синдрома у относительно здоровых лиц с генетическими рисками развития тромбозов и ДВС-синдрома включает ежегодный мониторинг состояния системы гемостаза, микроциркуляции и временной организации физиологических функций, хронотерапевтический прием комплексных фитоадаптогенов (фитоккоктейли «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС») для сохранения структуры биоритмов и повышения адаптационных ресурсов организма.

Список публикаций по теме диссертации

1. Датиева, Ф.С. Новые технологии фитокоррекции нарушений микроциркуляции при ожоговой травме в эксперименте / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова //Владикавказский медико-биологический вестник, 2003. – Т.3(6). – С.67-70.
2. Урумова, Л.Т. Квантовые технологии в диагностике доклинических нарушений здоровья студентов / Л.Т. Урумова, Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник, 2003. - Т.3(6). - С.79-82.
3. Хетагурова, Л.Г. Хронобиологические подходы к коррекции ДВС-синдрома в эксперименте / Л.Г. Хетагурова, Ф.С. Датиева // Хрономедицина – практике: мат. Всеросс. конф. – Белгород, 2003. – С.50-52.
4. Урумова, Л.Т. Хронобиологический подход к оценке доклинических нарушений здоровья у студентов-медиков / Л.Т. Урумова, Л.Г. Хетагурова, Ф.С. Датиева [и др.] // Хрономедицина – практике: мат. Всеросс. конф. – Белгород, 2003. - С.92-94.
5. Датиева, Ф.С. Нарушение в системе гемостаза при экспериментальных ожогах и способы их коррекции фитоадаптогенами / Ф.С. Датиева // Тез.докл. Пироговской студ. науч. конф. – М., 2003. - С.231.
6. Хетагурова, Л.Г. Особенности нарушений информационных процессов у студентов-медиков с патологическим десинхронозом и психическим стрессом / Л.Г. Хетагурова, К.Д.Салбиев, Л.Т.Урумова, Ф.С.Датиева [и др.] // Сб. работ межд. конгр. «Прогрессивные научные технологии для здоровья человека» и 2-ой межд. симп. «Стресс и экстремальные состояния». - Феодосия, 2003. – С.225-226.

7. Тагаева, И.Р. Комплексное использование квантовых и альтернативных технологий в восстановительной медицине / И.Р. Тагаева, Л.Т. Урумова, Л.Г. Хетагурова, Ф.С. Датиева [и др.] // Современные технологии восстановительной медицины: тез. докл. 4 межд. конф.– Сочи, 2003. –С. 383-384.
8. Хетагурова, Л.Г. Особенности нарушения центральных механизмов регуляции висцеральных систем у студентов и военнослужащих в состоянии психического стресса /Л.Г.Хетагурова, Л.Т. Урумова, И.Р. Тагаева, С.Д. Беляев, Ф.С. Датиева [и др.] // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. III Всеросс. конф. с межд.участ. – С.-Петербург, 2003. – С. 337-338.
9. Salbiyev, K. D. Ecopatophysiological aspects of Vladikavkaz population health / K.D., Salbiyev, L.G. Khetagurova, I.R. Tagayeva, L.T.Urumova, L.A.Merdenova, F.S.Datiyeva et al. // Окружающая среда и здоровье человека: межд. экологический форум. – Санкт-Петербург, 2003.- С.218-219.
10. Хетагурова, Л.Г. Здоровье студентов: психический статус как нарушение информационных процессов в организме. Новые диагностические и лечебно-восстановительные технологии / Л.Г.Хетагурова, К.Д.Салбиев, Л.Т.Урумова, Ф.С. Датиева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий, 2003. - №3. - С.38-40.
11. Датиева, Ф.С. Нарушения микроциркуляции при ожоговой травме / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, Т.Д. Власов // Патофизиология и современная медицина: тез. докл. 2 межд. конф. - Москва, 2004. – С. 106-110.
12. Урумова, Л.Т. Сезонный анализ квантовой диагностики уровней здоровья студентов / Л.Т. Урумова, А.Л. Зассеева, Ф.С. Датиева, А.М. Джигкаева // Дизрегуляторная патология органов и систем: тез. докл. III рос. конгр. по патофизиологии. - Москва, 2004.- С.173-174.
13. Датиева, Ф.С. Возможности фитокоррекции микроциркуляторных нарушений при экспериментальной ожоговой травме / Ф.С. Датиева, С.Г. Дзугкоев // Дизрегуляторная патология органов и систем: тез. докл. III рос. конгр. по патофизиологии. - Москва, 2004.- С.176.
14. Хетагурова, Л.Г. Экологический хрономониторинг здоровья населения РСО-Алания: пути выхода из кризиса / Л.Г. Хетагурова, Л.Т. Урумова, И.Р. Тагаева, Ф.С. Датиева [и др.] // Биологические аспекты экологии человека: Тез. докл. Всеросс. конф. с межд. участ. – Архангельск, 2004. – С. 217-219.
15. Хронопатология (экспериментальные и клинические аспекты): **монография** / Л.Г.Хетагурова, К.Д. Салбиев, С.Д. Беляев, Ф.С. Датиева[и др.]. - М.: Наука, 2004. – 355 с.
16. Khetagurova, L.G. Chronopathology of hemostasis system – modern notions / L.G. Khetagurova, K.D. Salbiyev, F.S. Datiyeva: **монография** - Vladikavkaz: Iriston, 2004. - Vol. I – 159 p.
17. Хетагурова, Л.Г. Некоторые аспекты изучения нарушений психических функций у студентов-медиков / Л.Г. Хетагурова, Л.Т. Урумова, Ф.С. Датиева [и др.] // Проблемы ритмов в естествознании: мат. 2 межд. симп. - Москва,

2004. - С.480 -482.

18. Хетагурова, Л.Г. Биомедицинский хрономониторинг – способ прогнозирования критических ситуаций в развитии демографических процессов в РСО-Алания / Л.Г. Хетагурова, К.Д. Салбиев, Ф.С. Датиева [и др.] // Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний: тез. докл. регион. науч. конф. – Владикавказ, 2006.– С.121-123.

19. Беляев, С.Д. Хронотерапия доклинических нарушений здоровья у солдат срочной службы в районе периодических военных конфликтов / С.Д. Беляев, Ф.С. Датиева // Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний: тез. докл. регион. науч. конф. – Владикавказ, 2006. – С. 14-16.

20. Хетагурова, Л.Г. Фундаментальные исследования – теоретическая основа сохранения здоровья населения / Л.Г. Хетагурова, Л.Т. Урумова, И.Р. Тагаева, Ф.С. Датиева // Функциональное состояние и здоровье человека: тез. всеросс. науч.-практ. конф. – Ростов-на-Дону, 2006. - С.46-47.

21. Датиева, Ф.С. Сезонные ритмы макро- и микрогемодинамики в эксперименте / Ф.С. Датиева, З.А. Такоева, Д.Т. Березова // Владикавказский медико-биологический вестник, 2007. - Т.7, Вып.13. – С. 245-248.

22. Датиева, Ф.С. Комплексное исследование макро- и микрогемодинамики, системы гемостаза при экспериментальном сахарном диабете / Ф.С. Датиева, С.Г. Дзугкоев, Л.Г. Хетагурова // Загальна патологія та патологічна фізіологія, 2007. – Т. 2. - №1. – С. 60-67.

23. Датиева, Ф.С. Сезонная адаптация гемодинамики и параметров системы гемостаза у крыс / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, З.А. Такоева, С.Г. Пашаян // Научн. тр. II съезда патофизиологов СНГ. – Москва-Кишинев, 2008. - С.126.

24. Датиева, Ф.С. Сезонная адаптация макро- и микрогемодинамики крыс / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, З.А. Такоева // Мат. I съезда по хронобиологии и хрономедицине с межд. участ. – Владикавказ, 2008. – С. 81-82.

25. Хетагурова, Л.Г. Иммунореабилитация растительными адаптогенами / Л.Г. Хетагурова, И.Р.Тагаева, Л.Т. Урумова, Ф.С. Датиева // Межд. конф. физиологии и патологии иммунной системы. VI межд. конф. по иммунотерапии: мат. докл. – Москва, 2008. - С. 215.

26. Датиева, Ф.С. Сезонная адаптация гемодинамики и параметров системы гемостаза у крыс / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, З.А. Такоева, С.Г. Пашаян // Межд. конф. физиологии и патологии иммунной системы. VI межд. конф. по иммунотерапии: мат. докл. – Москва, 2008. - С.191-192.

27. Датиева, Ф.С. Особенности сезонной реактивности макро- и микрогемодинамики в эксперименте / Ф.С.Датиева, Л.Г.Хетагурова, К. Педан // Актуальные проблемы медицины: мат. 10-й Юбилейной научн. сессии. - Владикавказ, 2009. - С. 138-139.

28. Датиева, Ф. С. Особенности микроциркуляции и системы гемостаза у студентов-медиков в период экзаменационного стресса / Ф.С. Датиева, Л.Т. Урумова, Л.Г. Хетагурова, Н.О. Медоева // **Вестник новых медицинских**

технологий, 2009. - Т.16. - №3. – С. 84-87.

29. Урумова, Л.Т. Системные адаптивные механизмы экзаменационного стресса / Л.Т. Урумова, Л.Г. Хетагурова, Ф.С. Датиева // Восстановительная медицина и реабилитация – 2009: межд. конгр. - С. 75-80.

30. Датиева, Ф. С. Комплексное изучение влияния фитоадаптогенов на макро- и микрогемодинамику, систему гемостаза и тромборезистентность сосудистой стенки в эксперименте / Ф. С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева [и др.] // **Владикавказский медико-биологический вестник**, 2010. - Т. 11, Вып. 18. - С. 50-56.

31. Хетагурова, Л.Г. Стресс (хрономедицинские аспекты): **монография** / Л.Г. Хетагурова, Л.Т. Урумова, Н.К. Ботоева, О.Г.Лунева, Т.М.Гатагонова, И.Р.Тагаева, Ф.С. Датиева [и др.]. – Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. – 192 с.

32. Датиева, Ф.С. Влияние фитоадаптогенов на гемодинамику и активность тромбоцитов в эксперименте / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, Б.А. Борукаев // **Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты концепций здоровья и здорового образа жизни: тез.докл. XI межд.конгр. – Москва, 2010. - С.53.**

33. Хетагурова, Л.Г. Стресс (хрономедицинские аспекты) / Л.Г. Хетагурова, Л.Т. Урумова, Н.К. Ботоева, И.Р.Тагаева, Ф.С. Датиева [и др.] // **Международ. журнал экспериментального образования: мат. конф. - 2010. - №12. - С.30-31.**

34. Хетагурова, Л.Г. Хрономониторинг качества здоровья населения. Разработка инновационных технологий коррекции нарушений хроноадаптации с позиции генетического полиморфизма / Л.Г. Хетагурова, Ф.С. Датиева [и др.] // **Фундаментальные науки – медицине: тез. докл. конф. Программы фонд. исследований Президиума РАН. – М, 2010. - С.45-46.**

35. Датиева, Ф.С. Комплексные фитоадаптогены горных и предгорных районов Северной Осетии-Алании и их возможная роль в профилактике нарушений здоровья населения / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова [и др.] // **Устойчивое развитие горных территорий**, 2011. - №2(8).- С. 41-44.

36. Датиева, Ф.С. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание – типовой патологический процесс в системе /Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, А.У. Хестанов // **Владикавказский медико-биологический вестник**, 2011. - Т. 13, Вып. 20-21. - С. 68-77.

37. Датиева, Ф.С. Влияние комплексного фитоадаптогена «Биоритм-Э» на агрегацию тромбоцитов в эксперименте / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева, М.И. Нарतिकоева // **Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты концепций здоровья и здорового образа жизни: тез. докл. XI межд. конгр. – Москва, 2011. – С. 75.**

38. Датиева, Ф.С. Влияние фитококтейля «Биоритм-Э» на тромборезистентность сосудистой стенки в эксперименте / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева, Б.А. Борукаев // **Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты концепций здоровья и здорового образа**

жизни: тез. докл. XI межд. конгр. – Москва, 2011. –С. 76-77.

39. Хетагурова Л.Г. Применение растительных биоактивных добавок в хронопрофилактике нарушений здоровья / Л.Г.Хетагурова, Ф.С.Датиева, [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты концепций здоровья и здорового образа жизни: тез. докл. XI межд. конгр. – Москва, 2011. –С. 125.

40. Датиева, Ф.С. Влияние адаптогенов растительного и животного происхождения на липидный обмен в эксперименте / Ф.С. Датиева, Б.А. Борукаев, Л.Г. Хетагурова // Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты концепций здоровья и здорового образа жизни: тез. докл. XI межд. конгр. – Москва, 2011. – С.73-74.

41. Датиева, Ф.С. Исследование биологических эффектов комплексных фитоадаптогенов / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева // Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: тез. докл. науч.-практ. конф. – Крым, 2011. – С.479-480.

42. Датиева, Ф.С. Роль генетического полиморфизма в профилактике и прогнозе тромботических осложнений / Ф.С. Датиева, Л.Г. Хетагурова, И.Р. Тагаева [и др.] // Новые технологии в рекреации здоровья населения: V регион. науч.-практ. конф. - Владикавказ, 2011. - С. 22-25.

43. Датиева, Ф.С. Патология системы гемостаза. Новые представления о патогенезе и терапии нарушений в системе / Ф.С. Датиева // Мат. Первой школы по хронобиологии и хрономедицине для молодых ученых. – Владикавказ, 2011. – С. 114-134.

44. Датиева, Ф.С. Влияние фитококтейля «Биоритм-Э» и экспериментального препарата из печени акулы «Скваакан» на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов и тромборезистентность сосудистой стенки в эксперименте / Ф.С. Датиева, Л.Г.Хетагурова // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины**, 2012. - Т. 154. - №8. - С. 183-187.

45. Хетагурова, Л.Г. Поиск возможности использования интегративного подхода в анализе роли генетического полиморфизма в развитии десинхронозов и социально значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы с позиции хрономедицины / Л.Г.Хетагурова, Ф.С. Датиева [и др.] // **Владикавказский медико-биологический вестник**, 2012. –Т. 15(23). –С. 21-25.

46. Датиева, Ф.С. Исследование генетического полиморфизма генов-кандидатов, регулирующих процессы кровообращения и гемостаза/ Ф.С. Датиева, И.Р. Тагаева [и др.] // Вестник РУДН, 2012. - №7. - С.84-85.

47. Хетагурова, Л.Г. Использование интегративного подхода в анализе механизмов хроноадаптации организма к растущей экологической опасности среды обитания и экстремальным состояниям/ Л.Г.Хетагурова, Ф.С. Датиева [и др.] // Вестник РУДН, 2012. - №7. - С.218-219.

48. Датиева, Ф.С. Хронопатологические аспекты нарушений системы

гемостаза: методы хронокоррекции / Ф.С. Датиева // Мат. Второй школы по хронобиологии и хрономедицине для молодых ученых – Владикавказ, 2012. – С. 104-114.

49. Датиева, Ф.С. Сезонная характеристика показателей гемостаза, микроциркуляции в норме и на фоне приема комплексных фитоадаптогенов в эксперименте / Ф. С. Датиева // **Владикавказский медико-биологический вестник**, 2013. – Т.17(26). - С. 18-27.

50. Хетагурова, Л.Г. Хрономедицинские пути активации хроноадаптации и коррекции ее нарушений/ Л.Г.Хетагурова, И.Р. Тагаева, Л.Т. Урумова, Н.О. Медоева, С.Г. Пашаян, Ф.С. Датиева [и др.] // *Materialy IX mezinarodní vedecko-praktická konference «Aktuální vymoženosti vědy – 2013».* – Praha, 2013. – P. 73-76.

51. Хетагурова, Л.Г. Инновационные подходы к анализу патогенеза хроноадаптации организма к росту агрессивности среды обитания и стрессовым ситуациям/ Л.Г.Хетагурова, И.Р. Тагаева, Н.О. Медоева, Ф.С. Датиева // Тез. докл. XVIII Межд. конгр. по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. - Лондон, Великобритания, 2013. – Т.14(2). – С. 162.

52. Датиева, Ф.С. Патология плазменного гемостаза при экспериментальной ожоговой травме в различные сезоны года. Возможности коррекции нарушений комплексными фитоадаптогенами / Ф. С. Датиева, Л.Г. Хетагурова // **Кубанский научный медицинский вестник**, 2014. - №5. – С. 29-35.

53. Датиева, Ф.С. Сезонная динамика показателей гемостаза и микроциркуляции при экспериментальной ожоговой травме на фоне коррекции комплексными фитоадаптогенами / Ф. С. Датиева, Л.Г. Хетагурова [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-16301> (дата обращения: 17.12.2014).

54. Хетагурова, Л.Г. Состояние временной организации показателей гемостаза и микроциркуляции при ожоговом ДВС-синдроме. Способы коррекции комплексными фитоадаптогенами / Л.Г. Хетагурова, Ф. С. Датиева [и др.] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-16349> (дата обращения: 18.12.2014).

55. Датиева, Ф.С. Временная организация ритмов системы гемостаза и микроциркуляции при гестационном ДВС-синдроме на фоне фитокоррекции в эксперименте / Ф. С. Датиева, Л.Г. Хетагурова // **Владикавказский медико-биологический вестник**, 2014. – Т.20(29). - С. 18-27.

56. Березова, Дз.Т. Коррекция мелатонином патологических десинхронозов у студентов-медиков / Дз.Т. Березова, Л.Т. Урумова, Ф. С. Датиева // **Владикавказский медико-биологический вестник**, 2015. – Т. XXI, Вып.4 (34). - С. 7-11.

57. Датиева, Ф.С. Сезонная динамика агрегации тромбоцитов при экспериментальной ожоговой травме. Возможности коррекции / Ф. С.

Датиева, Л.Т. Урумова, И.Р. Тагаева // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке», 2016. – Т. 18(3). – С. 80-87.

58. Датиева, Ф.С. Характер временной организации физиологических функций при высоких наследственных рисках развития тромбозов / Ф. С. Датиева, Л.С. Попова, М.К. Цаллагова [и др.] // Сб. тез. 3-го Всем. Конгр. "Controversies in Thrombosis and Hemostasis" совместно с 8-й Всеросс. конф. по клинической гемостазиологии и гемореологии" ("Тромбоз, гемостаз и реология", 2016. № 3, Приложение 1). – С. 144-145.

59. Датиева, Ф.С. Интегративные методы хронодиагностики доклинических нарушений здоровья у студентов / Ф. С. Датиева, Л.Т. Урумова, И.Р. Тагаева [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник, 2016. – Т. XXI, Вып.4 (34). - С. 12-22.

60. Датиева, Ф.С. Микроциркуляция и временная организация сердечно-сосудистой системы у пациентов с ожоговой болезнью / Ф.С.Датиева, Л.З.Дудиева, И.Р.Тагаева // Вестник новых медицинских технологий, 2017. -Т. 24. -№2. - С. 54-59.

СПИСОК ПОЛУЧЕННЫХ ПАТЕНТОВ

61. Патент РФ №2456673. G09B23/28, A61K36/254, A61K36/484, A61K36/28, A61K36/41, A61P9/00. Способ профилактики нарушений тромборезистентности сосудистой стенки в эксперименте / Датиева Ф.С., Хетагурова Л.Г., [и др.] Патентообладатель ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-А. 2011101062/14, заявл. 12.01.2011; опубл. 20.07.2012// Бюлл., 2012. №20.

62. Патент РФ №2440124. A61K 36/00. Способ улучшения микроциркуляции периферических сосудов здоровых животных в эксперименте/ Датиева Ф.С., Хетагурова Л.Г. [и др.] Патентообладатель ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-А. 2011101060/15, заявл. 12.01.2011; опубл. 20.01.2012// Бюлл., 2012. №2.

Аннотация

В эксперименте (878 крысы обоего пола линии Вистар) изучены суточная и сезонная динамика показателей плазменного гемостаза, агрегации тромбоцитов, микроциркуляции в норме; при экспериментальной ожоговой травме, септическом перитоните и экспериментальном гестозе; в лечебном, профилактическом, лечебно-профилактическом режимах приема комплексных фитоадаптогенов - фитококтейлей «Биоритм-Э» и «Биоритм-РС». Комплексные фитоадаптогены модулируют взаимоотношения между звеньями системы гемостаза и микроциркуляции, оказывают гипокоагулирующий эффект в оба сезона года, улучшают микроциркуляцию тканей, повышают тромборезистентность сосудов в эксперименте у интактных животных. При различных вариантах ДВС-синдрома снижены внутри- и межблоковых корреляции, выключено из процессов регулирования микроциркуляторное звено, развивается острый /хронический десинхронизм с перестройкой временной организации на ультрадианный и инфрадианный спектры регулирования. Фитоадаптогены повышают адаптационные ресурсы системы гемостаза и микроциркуляции, при лечебном и лечебно-профилактическом режимах приема гармонизируют циркадианную составляющую временной организации, профилактический режим сопровождается развитием «структурного следа» с более выраженной эффективностью в зимний сезон года; повышается количество и сила взаимодействий между звеньями гемостаза и микроциркуляции, происходит адаптивная перестройка временной организации биосистемы. После предварительного анкетирования 300 студентов СОГМА и 75 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выявлены наследственные риски развития патологии, изучен генетический полиморфизм по генам - А(-1438)G гена HTRA2; Glu298Asp гена NOS3; 4G/5G гена PLANH1; С(-1654)Т гена протеина С; Arg506Gln гена F5) и состояние временной организации сердечно-сосудистой системы. Через 2 месяца после травмы у ожоговых больных выявлены гиперперфузия и нарушение временной организации сердечно-сосудистой системы (хронический десинхронизм). Предложен комбинированный алгоритм хроно- (мониторинг состояние временной организации физиологических систем) и генодиагностики (ПЦР-анализ генетических предикторов развития нарушений гемостаза и микроциркуляции) для выявления групп риска развития ДВС-синдрома на доклиническом этапе для повышения эффективности профилактических мероприятий.

Abstract

While the experiment (878 male and female rats of Wistar line) daily and seasonal dynamics of the plasma parameters of hemostasis, platelet aggregation, microcirculation in the normal; while the dynamics of experimental burn injury, septic peritonitis and experimental preeclampsia; in the curative, preventive, and health-care complex modes of phytoadaptogens usage - phytococktails "Biorhythm-E" and "Biorhythm-RG" were studied. Complex phytoadaptogens modulate the relationship between hemostasis and microcirculation, have hypocoagulation effect in both seasons of the year, improve microcirculation of tissues, increase thromboresistance of vessels in the intact animals. While different versions of DIC-syndrome intra- and interblock correlation is reduced, the microcirculatory unit from the regulatory process was expelled, develops acute / chronic desynchronosis with the restructuring of temporal organization on the ultradian and infradian regulatory spectrum is developed. Phytoadaptogens increase the adaptational resources of the hemostasis system and microcirculation, while medical and health-care reception modes harmonize the circadian component of temporal organization, prophylactic regimen is accompanied by the development of "structural footprint" with greater efficiency in the winter season of the year; the number and strength of interactions between hemostasis and microcirculation links increase, the adaptive restructuring of temporal organization of biosystems occurs. After a preliminary survey of 300 students and 75 patients with diseases of the cardiovascular system the hereditary risks of disease revealed; the genetic polymorphisms according to genes - A(-1438)G gene HTRA2; Glu298Asp gene NOS3; 4G/5G gene PLANH1; C(-1654)T C protein gene; Arg506Gln gene F5) and temporal organization of the cardiovascular system state were studied. In 2 months after trauma hyperperfusion and violation of the temporal organization of the cardiovascular system (chronic pathological desynchronosis) were revealed in burn patients. According to the research the combined algorithm chrono- (monitoring of the temporal organization of the physiological systems) and gene diagnostics (PCR analysis of genetic predictors of hemostasis and microcirculation disorders) to identify risk groups of DIC-syndrome at the preclinical stage to improve the effectiveness of preventive measures.