

Министерство науки и высшего образования РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ульяновский государственный университет»

На правах рукописи

Горячая Марина Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ
ТРОМБОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ
ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС,
АССОЦИИРОВАННОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор В.И. Рузов

Ульяновск-2024

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Медико-социальное значение кардиальной коморбидности	13
1.2 Структурно-функциональные маркеры активности тромбоцитарного звена гемостаза при ИБС	19
1.3 Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ИБС.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Клинико-anamнестическая характеристика	33
2.2 Применяемая терапия	41
2.2.1 Лекарственная терапия	41
2.2.2 Гипербарическая оксигенация.....	42
2.3 Методы исследования	42
2.3.1 Клинические методы обследования	42
2.3.2 Инструментальные методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза	43
2.4. Статистическая обработка данных	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	47
3.1 Оценка морфометрических параметров тромбоцитов у пациентов с ИБС, ассоциированной с АГ, на фоне базисной медикаментозной терапии и ГБО	47
3.2 Особенности функциональной активности тромбоцитов пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, на фоне медикаментозной терапии и курса гипербарической оксигенации.....	52
3.3 Особенности ультраструктурных изменений мембраны тромбоцитов у пациентов с коморбидной кардиальной патологией на фоне курса ГБО и антиагрегантной терапии	58
3.4 Влияние ГБО на сывороточное содержание фосфолипазы А2 у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ	64
3.5 Персонализированный подход к назначению гипербарической	

оксигенации в комплексной терапии стабильной ИБС.....	67
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	70
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место среди всех причин смертности в Российской Федерации [100]. В настоящее время показана важнейшая роль гемостаза, в том числе агрегации тромбоцитов, в патогенезе данной болезни. В частности, известно, что у пациентов с ИБС отмечается значимое повышение уровня эндотелина-1, фактора Виллебранда и агрегационной активности тромбоцитов как спонтанной, так и индуцированной [72, 171]. Поскольку тромбоциты участвуют в процессах гемостаза и тромбоза и могут модулировать воспалительные процессы, существует важная связь между воспалением, тромбозом и атерогенезом [128].

Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что активация тромбоцитов играет центральную роль не только в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний, но и участвует в формировании ответа на сосудистое вмешательство, в том числе и при проведении ангиопластики со стентированием [117, 127, 162].

Многочисленные эпидемиологические исследования, проводимые в Российской Федерации в последние годы, свидетельствуют о высокой распространенности и другого сердечно-сосудистого заболевания - артериальной гипертензии (АГ) [57]. АГ является наиболее частой сопутствующей патологией при ИБС [76, 140]. Коморбидное течение АГ и ИБС предусматривает назначение препаратов для коррекции повышенного АД для достижения целевых значений, а также антитромбоцитарных препаратов для предотвращения развития тромботических осложнений ИБС. Согласно современным представлениям при выборе тактики лечения стабильной ИБС рекомендуется применение медикаментозных препаратов, воздействующих на различные звенья её патогенеза [34, 98, 154].

Согласно клиническим рекомендациям, к числу основных фармпрепаратов, применяемых для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений

относятся антиагреганты [154].

Накопленный опыт применения антиагрегантной терапии у больных ИБС доказал, что антиагреганты, безусловно, необходимы при лечении ИБС, так как значительно улучшают течение заболевания. В то же время, при назначении антиагрегантов или комбинации препаратов этого класса, необходимо предвидеть возможный чрезмерный антитромботический эффект, или, напротив, его недостаточность вследствие возможной резистентности [4].

Внедрение функциональной оценки тромбоцитов приобретает еще большее значение в связи с появлением новых препаратов с более мощным антитромбоцитарным действием, особенно это важно у пациентов с предрасположенностью к кровотечениям из-за низкой исходной активности тромбоцитов. [25]

Подавляющее число пациентов со стабильной ИБС, перенесших коронарное вмешательство, принимают монопрепараты АСК, и только часть пациентов с чрескожными коронарными вмешательствами с последующим стентированием - двойную терапию АСК и клопидогрел. При этом необходимость длительного применения медикаментозных препаратов и возможные проблемы комплаенса пациентов обуславливают необходимость поиска новых эффективных методов лечения [37].

Одним из таких методов является использование гипербарической оксигенации (ГБО). В настоящее время в комплексной терапии ИБС ГБО активно применяется для снижения ишемии миокарда и нарушений тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с кардиальной патологией [104]. При применении данной терапии подразумевается, что миокард находится в состоянии гипоксии, а ГБО может снижать гипоксию в областях с незначительной перфузией [93].

Несмотря на появление все новых исследований, предоставляющих доказательства целесообразности применения ГБО у пациентов с кардиальной патологией [102], многие аспекты, в частности, влияние данного вида терапии на тромбоцитарное и коагуляционное звено гемостаза и взаимодействие с используемой пациентом антикоагуляционной терапией, требуют уточнения. Так

же требуют дополнительного изучения и конкретизации теоретические аспекты (параметры, механизмы) влияния ГБО на структурно - функциональное состояние тромбоцитов, в том числе и на мембранном уровне. Ограниченное количество научных исследований, посвященных функциональной оценке тромбоцитов и ее связи с изменениями мембраны при проведении ГБО при стабильной ИБС на фоне антиагрегантной терапии, объясняет целесообразность изучения данного вопроса [21, 10, 87].

Степень разработанности темы исследования

Учитывая наличие у пациентов с коморбидным течением ИБС выраженной гипоксии и ишемии миокарда, поиск эффективных методов коррекции становится актуальным. Использование ГБО в комплексной терапии инфаркта миокарда (ИМ) открывает большие перспективы [71].

Применение ГБО в качестве немедикаментозной терапии при ведении пациентов с ССЗ не ново и насчитывает уже более 20 лет [16]. Универсальность использования лечебной гипероксии позволяет применять метод у всех пациентов с ИБС при наличии стабильной гемодинамики, в том числе и при ИМ [71].

По данным литературы имеются доказательства, что использование ГБО в качестве дополнительного фактора лечения у пациентов, перенесших имплантацию коронарного стента, значительно улучшает функцию эндотелия сосудов [156].

В основе кардио-ангиопротективного эффекта ГБО признано повышение уровня кислорода и его парциального давления в крови, а также увеличение дисперсии кислорода в тканях, что сопровождается улучшением функции эндотелия сосудов [156]. Показано, что ГБО повышает сниженную функцию левого желудочка, особенно в верхушечных сегментах [182].

Однако, несмотря на имеющиеся сведения об эффективности ГБО для коррекции ишемии миокарда, нам не удалось найти в литературе данные по изменениям тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на фоне антиишемического эффекта. При назначении ГБО не учитываются структурно-

функциональное состояние тромбоцитов и реакция мембраны и сывороточной концентрации фосфолипазы А2 (ФЛА2) на гипероксию. Остаются не исследованными и зависимость исходного состояния агрегации тромбоцитов и ФЛА2 при действии гипербарического кислорода.

Уточнение механизмов влияния ГБО на структурно-функциональное состояние тромбоцитов позволит конкретизировать показания и целесообразность назначения ГБО для коррекции ишемии и нарушений тромбоцитарного звена гемостаза с учетом медикаментозного (антиагрегантного) фона.

Цель

Обосновать необходимость учета особенностей изменения маркеров тромбоцитарной активности для контроля антиагрегантного эффекта при назначении ГБО в комплексной терапии стабильной ИБС.

Задачи

1. Провести сравнительную оценку морфометрических показателей тромбоцитов при 10-дневном курсе гипербарической оксигенации крови у пациентов со стабильной ИБС.
2. Оценить агрегационную активность тромбоцитов на фоне 10-дневного курса ГБО у пациентов со стабильной ИБС, получающих базисную терапию.
3. Изучить изменение мембраны тромбоцитов и их связь с агрегационной активностью при 10-дневном курсе ГБО у пациентов со стабильной ИБС.
4. Проанализировать связь между сывороточной концентрацией фосфолипазы А2 и агрегационной активностью при 10-дневном курсе ГБО у пациентов со стабильной ИБС.

Научная новизна исследования

Установлено, что гипербарическая оксигенация крови, на фоне антиагрегантной терапии вызывает изменениями тромбоцитарного звена

гемостаза в виде снижения повышенной агрегационной активности тромбоцитов.

Доказано, что характер конформационных изменений мембраны тромбоцитов при действии гипербарического кислорода при стабильной ИБС ассоциирован с функциональной активностью тромбоцитов.

Показано, что применение гипербарической оксигенотерапии у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ сопровождается гендерными различиями структурно-функциональных параметров тромбоцитов в виде повышения жесткости мембраны тромбоцитов и снижения сывороточного содержания фосфолипазы А2 (ФЛА2) у женщин на фоне антиагрегантной терапии.

Показано, что применение ГБО в составе комплексной терапии стабильной ИБС, с ассоциированной с АГ, сопровождается снижением фосфолипазной активности крови при гиперагрегации тромбоцитов.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое значение исследования заключается в уточнении особенностей изменений структурно-функциональных и сывороточных маркеров тромбоцитарной активности при применении гипербарического кислорода в комплексной терапии стабильной ИБС, ассоциированной с АГ.

Выявленные гендерные различия влияния гипербарического кислорода на состояние мембраны тромбоцитов характеризуется снижением эластичности и содержания сывороточной фосфолипазы А2 у женщин.

Применение ГБО у пациентов, не принимающих в составе базисной терапии антиагреганты сопровождается снижением исходно-повышенной агрегационной активности тромбоцитов.

Разработана компьютерная программа оценки тромботического риска (патент № 2021616348) с учетом пола, возраста и антиагрегантного фона у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ.

Методология и методы исследования

Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам медикаментозной и немедикаментозной терапии кардиальной коморбидности, а также целесообразности и эффективности применения ГБО у таких больных. Проведено поисковое, контролируемое, проспективное исследование с применением рандомизации среди пациентов, страдавших ИБС в сочетании с АГ и прошедших курс стационарного лечения в Центре артериальной гипертензии и кардиореабилитации ГУЗ УОКГВВ. В исследовании были использованы методы: клинико-статистический, лабораторный и инструментальный. Расчет статистических данных проводили с использованием компьютерных программ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение ГБО в комплексной терапии стабильной ИБС сопровождается изменениями структурных, функциональных и сывороточных маркеров тромбоцитарной активности
2. Характер изменений тромбоцитарного звена гемостаза при применении гипербарического кислорода в комплексной терапии стабильной ИБС определяется исходной агрегационной активностью, уровнем фосфолипазы А2 и полом пациента.

Внедрение результатов исследования

Ряд положений и выводов, полученных в ходе настоящего исследования, используется в процессе преподавания дисциплины «внутренние болезни» на базе кафедры факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский Государственный Университет». Результаты диссертационной работы используются при назначении и контроле эффективности гипербарической оксигенации у пациентов со стабильной ИБС коморбидной с АГ.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль во всех этапах исследования, которые были проведены при непосредственном его участии. Автором был выполнен анализ научной литературы и результатов клинических и лабораторных исследований, а также проведена статистическая обработка данных с последующей их интерпретацией. Полученный материал был подготовлен автором к публикации и представлен к апробации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Адекватный размер выборки, использование современных общепринятых методов исследования и правильная статистическая обработка подтверждают достоверность диссертации.

Материалы работы были представлены на: II межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 15 декабря 2016 года), 51-й межрегиональной научно-практической конференции «Год здравоохранения: перспективы развития отрасли» (Ульяновск, 2016 год), на 52-й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы» (Ульяновск, 2017 год), межрегиональной научно-практической конференции «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества» (Ульяновск, 17-18 мая 2018 года), межрегиональной научно-практической конференции «Национальные проекты - приоритет развития здравоохранения регионов» (Ульяновск, 16-17 мая 2019 года), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» (Уфа, 18 декабря 2020 года), международном молодежном научном форуме Ломоносов (Москва, 10-27 ноября 2020 года), межрегиональной научно-практической конференции « национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений» (Ульяновск, 2021 год), 56-й межрегиональной научно-практической конференции «Национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений» (Ульяновск, 2021год), всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-

летию медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета- опорного вуза региона (Ульяновск, 6-7 октября 2021 год), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 01-04 декабря 2021 год), VIII межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Саранск 14-15 ноября 2023 год).

Диссертационная работа была апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Ульяновский Государственный Университет» (протокол № 11 от 26.06.2020 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18 – «Внутренние болезни», в частности, следующим направлениям исследований: «изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», «совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов», «изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия», «совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику».

Публикации

Основные теоретические и практические результаты диссертации опубликованы в 18 печатных работах, в том числе 6 публикаций в изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для публикации результатов кандидатских диссертаций, 3 из которых в журналах с международной системой цитирования

Scopus. По результатам работы в соавторстве получен 1 патент на программу ЭВМ (№ 2021616348).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, иллюстрирована 19 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель содержит 190 источников литературы, из которых 88 отечественных и 102 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Медико-социальное значение кардиальной коморбидности

Растущее бремя коморбидности и мультиморбидности является ключевой проблемой в сфере оказания медицинской помощи в 21 веке, поскольку сочетание у пациента двух и более заболеваний закономерно приводит к их взаимному усугублению [79, 115, 186].

Помимо медицинского значения, кардиальная коморбидность имеет значимый социальный и экономический эффект, поскольку среди пациентов с сочетанной патологией при ее несвоевременном выявлении расходы на лечение могут возрастать в несколько раз, особенно это актуально в связи со старением среднего возраста населения [118].

Одним из наиболее значимых вариантов сочетания патологий является кардиальная коморбидность [28]. В 2017 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) погибло около 17,8 миллионов человек во всем мире, что соответствует 330 миллионам утраченных лет жизни и еще 35,6 миллионам лет жизни с инвалидностью [161].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями среди взрослого населения и, наряду с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий, считаются причиной большинства нефатальных и смертельных сердечно-сосудистых осложнений [26]. Коморбидность двух патологий обусловлена тем, что АГ способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных артерий, как напрямую, так и опосредованно - через развитие гипертрофии левого желудочка [54].

Хотя обычно считается, что артериальное давление (АД) неизменно возрастает с возрастом, АГ не является ни неизбежной, ни безвредной для пожилых людей. У данной категории пациентов возникновение АГ в основном

вызвано жесткостью артериальной стенки, которая естественным образом повышается с возрастом [183]. Таким образом, АГ не является нормальным явлением, связанным со старением [101], напротив, она представляет собой патологический процесс, который можно предотвратить и лечить у пожилого человека так же, как и у остальной части населения [56].

При этом исследованиями доказано, что АГ сопровождается таким феноменом, как спонтанная агрегация тромбоцитов, при этом механизмы, лежащие в основе повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, остаются малоизученными [51]. Повышенные значения спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов наблюдались в 30% случаев, у пациентов со стабильной ИБС независимо от обструктивных нарушений дыхания во сне и применяемой антиагрегантной терапии в работе Комаровой Л.Г. [40].

В рекомендациях по ведению АГ у взрослых старше 18 лет, опубликованных международным обществом по артериальной гипертензии (ISH) в 2020 г., по-прежнему акцентируется внимание на высокой распространенности данного заболевания в мире [89]. Распространенность артериальной гипертензии часто довольно высока в странах с высоким уровнем дохода и варьирует от 41 до 77,5% среди лиц старше 60 лет и 4,3 - 19,7% у лиц моложе 30 лет [139, 180].

За последние 40 лет стандартизованные по возрасту уровни АД снизились во многих странах с высоким уровнем дохода, но выросли в развивающихся странах Африки к югу от Сахары, Океании, Восточной и Юго-Восточной Азии [58, 150, 155, 165, 165, 179].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 12 регионах и изучавшего распространенность АГ и потребность в назначении антигипертензивной терапии у 20 652 жителей Российской Федерации в возрасте 25-65 лет, распространённость патологии сильно варьировала в зависимости от используемых критериев. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению АГ от 2017, АГ была диагностирована у 14 853 (72,1%) обследованных - 6 059 (77,6%) мужчин и 8794 (68,7%) женщин. При использовании европейских рекомендаций

от 2013 г. и 2018 г., АГ диагностирована у меньшего числа пациентов - 10 347 (50,2%) человек, среди них - 3987 (51,1%) мужчин и 6 360 (49,7%) женщин. Таким образом, несмотря на большую вариабельность показателей, распространённость АГ в России весьма высока [20].

Согласно исследованию INTERHEART, 50% популяционного риска развития инфаркта миокарда (ИМ) обусловлено липидами, а 25% – АГ [1]. Повышенное АД остается важнейшим фактором, обуславливающим рост риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и главной причиной преждевременной смертности во всем мире [190]. По результатам метаанализов, анализировавших несколько сотен тысяч пациентов, отмечено, что уменьшение САД на 10 мм рт.ст. и ДАД на 5 мм рт.ст. – связаны со снижением риска ССЗ на 20%, общей смертности на 10-15%, инсультов на 35%, коронарных событий на 20% и сердечной недостаточности – на 40% [1].

Исследование Framingham показало, что у лиц старше 65 лет с систолическим давлением выше 180 мм рт. ст. риск развития ИБС в 4–5 раз превышал таковой у пациентов с артериальным давлением ниже 120 мм рт. Лица, у которых ДАД было выше 105 мм рт. ст., имели риск смертности в 3-4 раза выше, чем у лиц со значениями ДАД ниже 75 мм рт. ст. Исследование также показало, что риск заболеваний коронарной артерии был в два раза выше у пожилых людей с АГ по сравнению с молодыми людьми с АГ, как у мужчин, так и у женщин. Также было продемонстрировано, что пожилые пациенты с гипертонией имеют более высокую распространенность инфаркта миокарда по сравнению с их коллегами с нормальным АД [136].

Данные исследования Harvard Alumni Health Study показывают, что повышенное АД в подростковом возрасте связано с увеличением смертности десятилетия спустя от сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС, но не от инсульта [106]. Наличие гипертонии связано с сокращением продолжительности жизни на 5,1 лет для мужчин и 4,9 лет для женщин по сравнению с лицами того же пола, имеющими нормальные значения АД [107].

АГ также является одним из основных факторов риска расслаивающей

аневризмы аорты, внезапной сердечной смерти, стенокардии, мерцательной аритмии, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронической болезни почек, аневризмы грудного и брюшного отделов аорты, гипертрофии левого желудочка, дисциркуляторной энцефалопатии, болезни Альцгеймера и офтальмологических нарушений [93].

Таким образом, данная патология остается одной из главных проблем здравоохранения в мире.

Лечение антигипертензивными препаратами значительно снижает риск инсульта, сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пожилых людей [103]. В частности, в исследовании очень пожилых людей - HYVET было продемонстрировано, что антигипертензивное лечение может быть полезным, даже если оно началось после 80 лет [167]. Более того, результаты исследования SPRINT продемонстрировали, что снижение САД до <130 мм рт.ст. у взрослых в возрасте 75 лет и старше с высоким риском ССЗ привело к снижению частоты смертельных и нефатальных серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [91].

Несмотря на эффективность проводимого лечения, терапевтам нередко приходится сталкиваться с низким комплаенсом к назначаемой лекарственной терапии. Согласно многим данным, низкая комплаентность по отношению к антигипертензивным препаратам является самостоятельным фактором риска развития ИБС и сердечно-сосудистых катастроф, а низкая приверженность к лечению ИБС – фактор риска общей и кардиоваскулярной смертности [32]. Соответственно, поиск новых методов терапии АГ продолжает оставаться весьма актуальным.

Как уже было сказано выше, между АГ и ИБС существует тесная взаимосвязь [1]. ИБС - одна из наиболее частых причин, ведущих к госпитализации, а иногда и к смерти пожилых людей [49].

Распространенность ишемической болезни сердца среди бессимптомных пациентов не совсем ясна. В Южной Корее в выборке из 914 пациентов в возрасте до 45 лет, которые прошли коронарную КТ-ангиографию и оценку коронарной

артерии, субклинический коронарный атеросклероз присутствовал у 9% [149]. В исследовании Bogalusa Heart Study субклинический коронарный атеросклероз был выявлен во время вскрытия примерно у трети людей в возрасте 15–20 лет, в возрасте 26–39 лет его распространённость увеличивалась до 70% [105]. Аналогичным образом частота и распространённость клинической ИБС и инфаркта миокарда в исследовании «Риск атеросклероза в сообществах» с некоторыми этническими различиями быстро росли с увеличением возраста [137]. Для всех возрастов (включая молодых людей в возрасте 35–44 лет) самый высокий уровень инфаркта миокарда наблюдался у чернокожих мужчин, далее следовали чернокожие женщины, белые мужчины и белые женщины [137].

У пациентов с ИБС показатели смертности выше среди мужчин по сравнению с женщинами, но в самых старших возрастных группах наблюдается рост показателей у представителей обоих полов [168]. В Италии за последние 25 лет показатели смертности от ИБС снизились на 26% у мужчин старше 75 лет и на 60% у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет (Health for all, 2017) [134]. Заметное снижение показателей смертности среди пожилых людей подтверждает, что заболевание, по крайней мере, частично можно предотвратить.

По данным Росстата за 2018 год, ИБС стала причиной смерти почти 500 тыс. человек, что составило четверть (24,8%) от общего числа умерших [1]. Уровень смертности от ИБС в России является одним из лидирующих показателей в Европейском союзе, и в 3 раза выше показателей в США [135]. При этом в работе Р. Heidenreich и соавт. прогнозируется рост частоты ИБС в мире к 2030 году на 9,3 %, в связи с чем прямые медицинские затраты вырастут почти в 2 раза по сравнению с показателями 2010 года [125]. Тот факт, что около 40 % смертей при ИБС приходится на активный трудоспособный возраст и чаще затрагивает мужчин, делает данное заболевание одной из важнейших не только медицинских, но и социально-значимых проблем современного общества [68].

В основе развития и прогрессирования ИБС - дестабилизация гемоваскулярного гомеостаза. В результате нарушения функционального состояния эндотелия и повышения агрегационной активности наряду с

увеличением вязкости крови, возникает предрасположенность к формированию ИБС. Именно вышеозначенные факторы влияют на тяжесть и прогноз заболевания [44, 181]. У здоровых лиц пожилого возраста помимо умеренной хронической активацией системы свертывания крови наблюдается компенсаторное повышение фибринолиза. У больных ИБС выраженная гиперкоагуляция крови сопровождается снижением функции фибринолитической системы, в результате чего нарушается баланс между коагуляцией и фибринолизом, что приводит к повышению риска развития тромботических осложнений [57]. У больных ИБС угнетается не только ферментативный, но и неферментный фибринолиз, что соотносится с тяжестью клинической симптоматики [57]. Системное увеличение концентрации ингибитора активатора плазминогена не соответствует активации местных процессов свертывания крови, в то же время увеличение продукции активатора плазминогена не ассоциировано с ростом интенсивности местного фибринолиза [35]. При этом у пациентов с ИБС определение общей фибринолитической активности крови неинформативно, так как данный показатель может быть снижен и у здоровых людей [7]. Применение антитромбоцитарных препаратов при сочетании АГ с ИБС свидетельствует о сохранности повышения спонтанной агрегации на фоне монотерапии препаратами АСК приблизительно в 30% случаев [39].

Доказано, что АГ сопутствует нарушение реологических свойств крови: обнаружена прямая связь между уровнем АД и степенью гипервязкого синдрома [5]. Кроме того, есть данные об усилении агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с ГБ. В основе данного механизма лежит гиперпродукция тромбоксана А₂ (ТхА₂) [130].

Таким образом, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца являются наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы среди взрослого населения, и между ними существует тесная взаимосвязь. Данный вариант кардиальной коморбидности прогностически неблагоприятен, потому исследования, направленные на оптимизацию лечения этих пациентов, актуальны.

1.2. Структурно-функциональные маркеры активности тромбоцитарного звена гемостаза при ИБС

Известно, что суммарный и остаточный риски ССЗ также обусловлены отклонениями ряда биохимических показателей крови, детерминирующих развитие атеротромбоза [1].

Атеротромбоз - основной фактор развития ИМ и нестабильной стенокардии (острый коронарный синдром), а также ишемического инсульта [47].

Атеротромбоз представляет собой процесс тромбообразования в зоне атеросклеротического поражения сосудов. В инициации артериального тромбообразования тромбоциты играют ведущую роль [46].

В рамках стандартного гематологического анализа большой интерес представляют тромбоцитарные индексы ввиду относительно небольшой себестоимости и относительно высокой диагностической значимости. К основным тромбоцитарным индексам относятся следующие: средний объем тромбоцита - MPV (mean platelet volume), тромбокрит - PCT (plateletcrit), ширина распределения тромбоцитов по объему - PDW (platelet size distribution width).

Гематологический анализатор основан на импедансном методе, заключающемся в подсчете и определении электрических импульсов, возникающих при прохождении клеток через отверстие малого диаметра, по обе стороны от которого находятся два электрода. Разделение эритроцитов и тромбоцитов в приборах измеряется по амплитуде сигналов. Мелкие клетки - тромбоциты при прохождении измеряемого объема производят импульсы малой амплитуды, а относительно крупные клетки - красные и белые кровяные тельца - имеют высокий импульс. После лизиса эритроцитов, лейкоциты остаются во взвешенном состоянии.

Количество лейкоцитов определяется по разнице высокоамплитудных импульсов первого и второго счета. Эритроциты - RBC (Red Blood Cells) определяются разницей высокоамплитудных импульсов до и после лизиса.

Дискриминатор разделяет импульсы по амплитуде, дает подробную информацию о размерах клеток в виде гистограммы, так как каждому каналу соответствует определенный объем клетки.

При подсчете количества тромбоцитов, сумма импульсных амплитуд отражает общий объем, занимаемый тромбоцитами - тромбоцит - РСТ (platelet crit). Если разделить гематокритную величину на концентрацию тромбоцитов (PLT-platelet), получается характеристика средний объем тромбоцитов - MPV (mean platelet volume) [10].

Особый интерес представляет гетерогенность тромбоцитов. При их активации образуется 2 субпопуляции с разными свойствами. Большие тромбоциты содержат больше протромботического материала и α -гранул, поэтому плотнее и более активны чем мелкие тромбоциты. Принято считать, что большие тромбоциты менее дифференцированы, их количество возрастает при активации тромбоцитопоэза. Большинство исследований не обнаружили значимой связи между увеличением числа тромбоцитов и частотой инфаркта миокарда, рестеноза или смертности. Так, было обнаружено, что размер тромбоцитов оставался повышенным через 6 недель после выписки из стационара, что указывает на то, что увеличение среднего объема тромбоцитов (СОТ) является хроническим, а не острым. Увеличение MPV говорит о возрастании популяции «незрелых» тромбоцитов, в большей степени реагирующих на факторы свертывания и меньше на ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел [78].

Во многих отношениях тромбоциты просты: у них нет ядра, нет синтеза белка, и они не могут расти или делиться. Задача тромбоцитов - закрыть место повреждения - проста и понятна по сравнению с задачами любой другой клетки. Кровяные пластинки имеют две системы мембран: систему открытых каналов и плотную тубулярную систему. Часть канальцев расположена по экватору тромбоцита по структуре сходна с плазматической мембраной, и содержит белки, локализованные на поверхности тромбоцитов, рецепторы тромбина, тромбоксана и других агонистов. Именно открытая канальцевая система при адгезии и

распластывании на субстрате способна увеличивать площадь своей функциональной поверхности. Плотная тубулярная система распределена равномерно по цитоплазме тромбоцитов и не контактирует с плазматической мембраной и открытой канальцевой системой. В зрелых тромбоцитах она служит главным хранилищем внутриклеточного кальция. Плазматическая мембрана состоит из бислоя с включенными в него белками – гликопротеидами. При активации тромбоцитов на их поверхности появляются отрицательно заряженные фосфолипиды – фосфотидилсерин, являющийся субстратом для фиксации факторов свертывания и сборки прокоагулянтных комплексов [70].

В цитоплазме тромбоцитов содержатся 3 вида гранул. Крупнейшими являются α -гранулы: их количество 50-60 на тромбоцит. В них содержатся факторы свертывания крови, такие как фактор фон Виллебранда, фибриноген, факторы V, XI, XIII, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста ткани β , фактор тромбоцитов 4 Р-селектин, а также различные хемокины. Плотных гранул приходится 4-8 на тромбоцит, в них содержится кальций и фосфаты, серотониновые и адениновые нуклеотиды, способствующие вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов. В состав входят и адгезивные белки, такие как Р-селектин, гликопротеин IIb-IIIa и гликопротеин Ib [133].

Гемостаз обеспечивается тремя функционально-структурными компонентами: стенкой кровеносных сосудов, клетками крови (преимущественно тромбоциты) и ферментными и неферментными системами плазмы [85].

Количество и средний объем тромбоцитов, а так же маркеры их активации в значительной степени ассоциированы с повышенным риском развития (а также с исходом) инсульта, инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца [110, 101, 189]. Как следствие, количество и размер тромбоцитов являются широко используемыми инструментами для диагностики и мониторинга тромбоэмболических нарушений [158, 159]. Активированные тромбоциты также являются основными участниками атерогенеза, поскольку они секретируют провоспалительные хемокины, которые способствуют экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках сосудов [175]. На животных моделях

атеросклероза взаимодействие тромбоцитов/эндотелия предшествует возникновению атеросклеротических поражений, а ингибирование адгезии тромбоцитов снижает дисфункцию эндотелия и рекрутирование лейкоцитов в атеросклеротическую бляшку [175]. Соответственно, было доказано, что используемая в настоящее время антитромбоцитарная терапия эффективна для уменьшения риска тромботических явлений не только за счет ингибирования активации тромбоцитов, но и благодаря снижению интенсивности эндотелиальной дисфункции и воспаления [133].

Метод определения спонтанной и индуцированной агрегации основан на детекции изменений светопропускания, и предполагает изучение активности тромбоцитов, интенсивность образования и размеры агрегатов, их количество и устойчивость. Для этого исследования из венозной крови пациента получают богатую тромбоцитами плазму.

Плазма содержит все остальные компоненты крови, многие из которых необходимы для агрегации тромбоцитов (фактор Виллебранда, фибронектин, витронектин, тромбоспандин и др.). Индукторы активируют тромбоциты и инициирует процесс их агрегации.

Далее в течение определенного периода времени регистрируется агрегограмма, представляющая собой диаграмму динамики образования тромбоцитарных агрегатов. Диагностическое значение имеют задержка развития агрегации, скорость развития агрегации, интенсивность или амплитуда агрегации, характер агрегатограммы (одноволновая/двухволновая, обратимая/частично обратимая/необратимая), скорость и амплитуда дезагрегации [51].

Ключевой ролью адгезии тромбоцитов является взаимодействие специфических мембранных рецепторов с белковыми субстратами; в изменении формы тромбоцита - перестройка цитоскелета; в реакции высвобождения-экзоцитоз гранул и синтез тромбоксана А₂ (ТхА₂), в агрегации тромбоцитов - связывание активированного ГП IIb-IIIa со своими лигандами – фибриногеном и фактором Виллебранда. При воздействии на плазматическую мембрану внешних стимулов возникает активация тромбоцитов, которые связываются с молекулами

адгезии, такими как фактор фон Виллебранда (ФВ). В патогенетическом механизме АГ и атеросклероза присутствует повреждение эндотелия, что ведет к значительному повышению уровня ФВ в крови. При повреждении стенок крупных артерий и вен тромбоциты присоединяются к коллагену непосредственно через коллагеновые рецепторы их плазматической мембраны – гликопротеины Ia-IIa. В активации тромбоцитов выделяют 3 стадии: 1. Изменение формы с дискоидной на сферическую и первичная агрегация; 2. Реакция высвобождения; 3. Конечная, необратимая волна агрегации [45].

При добавлении свободной арахидоновой кислоты в богатую тромбоцитами плазму происходит агрегация и реакция высвобождения, а также синтез простагландинов. Другие ненасыщенные жирные кислоты оказывают прямо противоположное действие. Вероятно, на клеточном уровне происходит конкуренция за рецептор на поверхности тромбоцитов или за фермент. Высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов тромбоцитов опосредовано фосфолипазой A₂, которая ингибируется ацетилсалициловой кислотой и индометацином.

Неактивные тромбоциты после введения индукционного фактора активизируются, превращаются в сферические, формируют псевдоподия и подвергаются реакции дегранулирования (высвобождения) и агрегации [174]. С помощью использования низких концентраций индукторов агрегации можно оценить первую и вторую волны агрегации и выявить повышенную агрегацию. Присутствие второй волны свидетельствует о реакции высвобождения содержимого α -гранул и плотных тромбоцитарных гранул [61]. При исследовании спонтанной и холодовой активации выявляется чувствительность тромбоцитов к агрегации. Агрегационная активность тромбоцитов может быть оценена путем применения различных концентраций аденозинфосфата (АДФ) [63].

В нормальном состоянии мембрана тромбоцитов не поддерживает реакции свертывания. При активации многие трансмембранные белки внешнего слоя мембраны приобретают способность специфически связывать факторы свертывания [61]. Среди отрицательно заряженных фосфолипидов,

фосфатидилсерин - сосредоточен на внутреннем слое мембраны, а на внешнем слое расположен фосфатидилхолин, который намного слабее связывает факторы свертывания [53].

Мембраны клеток модифицируются при действии физических и химических факторов, а также во время ишемии и реперфузии миокарда [52]. Взаимосвязанные механизмы физико-химических и структурных изменений клеточных мембран, такие как нарушение молекулярной конформации белков и липопротеинов, торможение репаративного ресинтеза поврежденных мембран и ферментов, а также синтез их компонентов определяют обратимость мембранных повреждений [52].

Повреждение сосудов сопровождается быстрой активацией тромбоцитов, чем обусловлено появление высоких концентраций АДФ (из поврежденных эритроцитов и сосудов), а также появлением коллагеновых и фибриллярных структур из субэндотелия [30].

Известно, что агрегация тромбоцитов является одним из основных механизмов тромбоцитарного гемостаза, и ее активность изучается при различных концентрациях и воздействии индукторов. Стимуляция тромбоцитов растворимыми агонистами приводит к активации сигнальных путей, вызывающей конформацию интегринов $\alpha\text{IIb}\beta_3$ [176]. После активации данные рецепторы связывают фибриноген, вызывая агрегацию тромбоцитов [108].

Агрегация, индуцированная АДФ, является наиболее хорошо изученным агрегирующим агентом, и зависит от величины pH и концентрации АДФ. Основной причиной выбора в качестве индуктора-АДФ, является выделение из тромбоцитов под действием различных индукторов агрегации именно АДФ [61].

Индуцированная агрегация тромбоцитов считается более информативной для диагностики именно гипоагрегации. По мнению авторов, агрегация тромбоцитов, стимулированная 5,0 мкмоль АДФ, не является специфическим маркером эффективности АСК, и для оценки повышенной функциональной активности тромбоцитов следует использовать различные концентрации индукторов [63]. Различные концентрации агонистов так же можно применять для

определения величины дозозависимого ответа тромбоцитов и минимальной дозы агониста, необходимой для вызова вторичного ответа. Невысокие концентрации АДФ до 2,5 ммоль/л вызывают обратимую агрегацию, после которой тромбоциты после первой фазы способны дезагрегировать [60].

Еще одним методом оценки состояния тромбоцитов является изучение изменений мембраны при помощи сканирующего зондового микроскопа (СЗМ). Принцип действия СЗМ основан на замерах сил связей, действующих между атомами вещества. В сканирующем зондовом микроскопе телами, между атомами которых измеряется сила взаимодействия, служат исследуемая поверхность и остроконечный зонд над ней. В качестве зонда используется кремниевая игла с радиусом острия от одного атома до 10 или 100 нанометров в зависимости от технологии изготовления этого зонда, закрепленная на кремниевой консоли, которая плавно скользит над поверхностью образца (Рисунок 1.1).

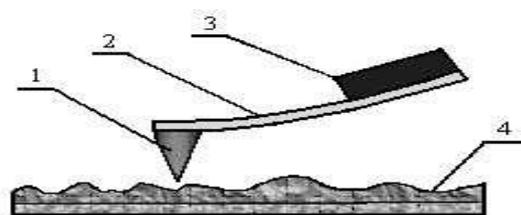


Рисунок 1.1 - Схематическое изображение кантилевера: 1 – зонд, 2 – консоль, 3 – основание, 4 – поверхность образца

На выступающем конце кантилевера (над иглой) расположена площадка с зеркальным напылением (чаще всего золотым), на которую падает и от которой отражается лазерный луч. Отраженный таким образом луч регистрируется датчиком фотодетектора. Когда консоль кантилевера изгибается на неровностях поверхности, этот изгиб вызывает отклонение отраженного лазерного луча, что так же регистрируется фотодетектором и интерпретируется как изменение рельефа поверхности (топографии) либо как изменение физических свойств поверхностного слоя образца, в зависимости от используемой методики.

Показания отклонения лазерного луча, регистрируемые с помощью фотодетектора, обрабатываются при помощи системы обратной связи, которая, в зависимости от требуемого результата, обеспечивает постоянную величину силы взаимодействия между иглой зонда и поверхностью образца (метод постоянной силы), либо постоянную величину расстояния между иглой зонда и поверхностью образца (метод постоянной высоты). В результате использование СЗМ позволяет получать изображение рельефа поверхности образца в режиме реального времени. Разрешающая способность данного метода составляет примерно 0,1-1 нм по горизонтали и 0,01 нм по вертикали [28].

Имеющиеся в литературе исследования с использованием АСМ проводились на эритроцитах у экспериментальных животных, и на лимфоцитах крови человека [27, 75].

Принимая во внимание возможности современной АСМ, изучение состояния тромбоцитарного звена гемостаза может быть усовершенствовано с позиции изучения структурной организации мембраны тромбоцитов, на которой сосредоточены рецепторы, отвечающие за их активность.

1.3. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ИБС

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) нашёл глобальное применение в терапии множества заболеваний.

Ряд исследований показал изменение функциональных характеристик органов, ускорение процессов детоксикации, изменение синтеза биологически активных веществ, включая гормоны, увеличение количества и активности гормональных рецепторов и изменение характера ответа на многие препараты под воздействием данной терапии. Действие ГБО активизирует заживление ран, регуляцию сосудистого тонуса, противомикробную защиту и усиление передачи сигнала по нервным волокнам. Гипербарическая кислородная терапия приводит к формированию эндогенных, неспецифических уровней защиты, которые

позволяют клеткам выживать в неблагоприятных условиях (гипоксия, стресс, ишемия, температурные воздействия, токсическая травма). Многие эффекты, выявленные при ГБО, объясняются ее воздействием на фундаментальные биологические процессы [38].

Метод ГБО появился в качестве предполагаемой защитной фармакологической терапии при ишемических/реперфузионных повреждениях головного мозга и сердца, в частности в условиях ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда и демонстрировал обнадеживающие результаты [126]. ГБО основана на значительном увеличении кислородной емкости жидкой среды, что позволяет быстро повысить концентрацию кислорода в тканях, страдающих от гипоксии [86].

Согласно литературным данным, оксигенотерапия оказывает как прямое (гипероксическое), так и косвенное (через нейрогуморальную регуляцию) воздействие на сердечно-сосудистую систему [34]. Известно, перекисное окисление липидов усиливается при ГБО, что может негативно влиять на миокард [44]. Однако, по мнению некоторых исследователей, в терапевтических дозах ГБО оказывает тренирующее воздействие на антиоксидантную систему сердца, повышая его устойчивость к различным повреждающим факторам [47].

Механизм и свойства ГБО включают изменение активности свободнорадикальных реакций, вызывающих структурные и функциональные перестройки клеточных и субклеточных мембран и последующие изменения активности липидзависимых ферментов, рецепторов и ионтранспортных каналов [34].

К первичным или прямым эффектам ГБО относят коррекцию гипоксического состояния путем увеличения доставки и напряжения кислорода, активацию и ослабление эффектов антимикробной защиты, опосредованных гипоксией [11, 130, 147]. Вторичные эффекты ГБО способны уменьшать образование активных форм кислорода, повышать вазоконстрикцию и ангиогенез, а также снижать воспаление [114].

Терапевтическое давление, используемое в ГБО, описывается в

показателях атмосферного давления - от 1,5 до 3,0 атм. Как правило, более низкие парциальные давления предпочтительны, чтобы избежать баротравмы легких, барабанных перепонок, пазух и зубов [114]. Давление и продолжительность ГБО различаются в разных лечебных центрах, и стандартизированные протоколы требуют дальнейшего изучения.

Прямые эффекты ГБО можно наблюдать при его использовании для лечения отравления угарным газом (СО). Патогенез отравления СО основан на 200-кратном увеличении стабильности карбоксигемоглобина (HbCO) по сравнению с оксигемоглобином (HbO₂). Как только СО достигает альвеол, он вытесняет кислород, в результате чего образуется карбоксигемоглобин, который изменяет способность гемоглобина выделять связанный кислород, что приводит к генерализованной гипоксии. Без какого-либо вмешательства период полураспада карбоксигемоглобина составляет около 5 часов [187].

При использовании 100% кислорода при давлении 2,5 атм, период полураспада карбоксигемоглобина может быть уменьшен до 20 минут [113]. Повышенное парциальное давление кислорода при ГБО позволяет быстрее выводить СО из гемоглобина, тем самым уменьшая гипоксию и недостаток энергии, который испытывает организм.

В патогенезе гипоксия-ассоциированных состояний большую роль играют ряд белков, среди которых одним из ведущих является специфический регуляторный белок - HIF – 1 α [8]. Имеются сведения о наличии гипоксических и негипоксических стимулов регуляторных механизмов активации гипоксией индуцибельного фактора HIF-1 α , запускающего экспрессию гипоксия-зависимых генов, в частности – VEGF-A [48]. При этом следует отметить, что HIF-зависимые ответы на изменение концентрации кислорода модулируются клеточным окружением [94].

Низкий уровень кислорода необходим для того, чтобы HIF димеризовался и связывался с элементами, реагирующими на гипоксию. Исследования с использованием гипоксии, нормоксии и гипероксии при концентрации кислорода 30% показали, что ксенотрансплантаты экспрессируют более высокий уровень

HIF-1 α в условиях гипероксии [147]. Предполагается, что действие факторов, ингибирующих домен пролилгидроксилазы и HIF, нарушает механизм положительной обратной связи, при котором гипоксия вызывает воспаление, а воспаление - гипоксию, предотвращая повреждения, вызванные этим циклом. Кроме того, окислительный метаболизм при снижении гипоксии увеличивает доступность АТФ, а клетки с большим содержанием АТФ более устойчивы к недостатку кислорода, следовательно, с большой вероятностью данный цикл снижает апоптоз и функциональные нарушения. Вероятно, ГБО приводит к улучшению заживления, уменьшению воспаления, снижению количества радикальных форм кислорода, вазоконстрикции и ангиогенезу. Терапевтические эффекты ГБО связаны с вторичным воздействием гипероксии на ткани. Под действием гипербаротерапии ткань не расширяется (кроме легких) и, наоборот, сжимается, что в экстремальных случаях может вызывать периферическую ишемию, обусловленную вазоконстрикцией. Это чрезвычайно полезно для уменьшения отека и контроля вторичного повреждения после первоначального инсульта. Высокая концентрация кислорода подавляет выработку супероксидов нейтрофилами, способствует процессу заживления, предотвращает дальнейшее воспаление и повреждение тканей [144].

Для образования коллагена и осуществления ангиогенеза фибробластам необходим кислород. Под влиянием гипероксигенации наблюдается более быстрое и полное заживление. Благодаря возросшей способности создавать новые сосуды, питательные вещества быстрее доставляются в поврежденный участок по новым капиллярным пластам, что обеспечивает лучшее восстановление. Так же эффект ГБО играет важную роль в предотвращении реперфузионного повреждения [126].

Как только повреждение устранено, восстановление кислородного баланса приводит к реперфузионному повреждению. На сосуды в состоянии гипоксии и ишемии начинают адгезироваться нейтрофилы, выделяя протеазы и свободные радикалы и вызывая еще большую вазоконстрикцию [114]. Этот процесс снижает приток крови к локальному участку, приводя к деструкции тканей. На крысах

показано, что ГБО ингибирует адгезию нейтрофилов к поврежденным сосудам и облегчает постишемическую вазоконстрикцию [163]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью оценить степень, в которой ГБО может ослабить реперфузионное повреждение.

Вторичные преимущества ГБО включают уменьшение воспаления, ослабление реперфузионного повреждения, ускорение заживления ран и улучшение кровообращения. Основные преимущества включают повышение напряжения кислорода, антимикробную активность и ингибирование активности NF- κ B [114]. В целом, в руках специалистов ГБО является безопасной и хорошо переносимой терапией, а ее побочные эффекты являются самоограничивающимися и редкими [138].

Поиск патогенетически оправданных методик, которые могли бы снизить проявления сердечно-сосудистых заболеваний, продолжается постоянно, поэтому клиницисты нуждаются в «универсальном» средстве, которое бы воздействовало максимально быстро и устраняло основной патогенетический фактор — кислородное голодание миокарда. В этом плане использование ГБО в комплексной терапии ИМ открывает большие перспективы [18].

Несмотря на большое количество положительных эффектов ГБО, имеются данные и о её возможных негативных последствиях, в частности на систему гемостаза. В работе А.Н. Старосельской и соавт. (2013) было показано, что при воздействии гипербарической оксигенации наблюдается дисрегуляция системы гемостаза, которая связана с относительно большей уязвимостью антикоагуляционного звена по сравнению с коагуляционным звеном системы свертывания крови. Можно считать, что повышение гемостатического потенциала под влиянием гипербарической оксигенации обусловлено угнетением активности противосвертывающей системы. Поэтому при терапии кислородом под давлением необходимо проводить динамическое наблюдение за свертывающей системой крови [74].

Так же известно, что при ГБО накопление активных форм кислорода, вызывая окислительную модификацию белковых липидных молекул, нарушает

структуру мембраны клетки. Мембранно-патологические процессы, в частности активация перекисного окисления липидов в клетках, в конечном итоге приводят к нарушению их целостности, что проявляется в их функциональной несостоятельности [22].

В частности, имеются данные о снижении жесткости мембраны тромбоцитов при воздействии ГБО [10]. В механизмах данного эффекта имеет значение изменение микротубулярного кольца. В тромбоцитах непосредственно у внутреннего слоя мембраны находится микротубулярное кольцо, образованное белком тубулином и локализованное вдоль окружности мембраны. Тубулин занимает относительно большую поверхность, вследствие чего сохраняется дискоидная форма интактных тромбоцитов. У дискоидных форм микротрубочки локализуются по внутреннему периметру мембраны, в случае активации они разрушаются и хаотично распределяются по цитоплазме с последующим изменением формы клетки из дискоидной в сферическую, вызывая изменения эластических свойств мембраны тромбоцитов [50]. Изменение модуля упругости при агрегации свидетельствует о запуске процессов реорганизации цитоскелета при активации тромбоцитов, которая ведет к увеличению размеров тромбоцитов и ряду морфологических изменений: кровяные тельца перестают быть сферическими [82, 178]. Данные морфологические перестройки обеспечиваются, в основном, поглощением компонентов открытой канальцевой системы при активации пластинок [82].

Таким образом несмотря на то, что ГБО является эффективным и распространённым методом терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях, точный механизм её воздействия до сих пор остаётся до конца не изученным, поэтому дальнейшие научные изыскания в данном направлении, безусловно, актуальны.

Таким образом, кардиальная коморбидность, в виде сочетания АГ и ИБС, сопровождается гипоксией клеток и тканей, для коррекции которых применяется гипербарическая оксигенация. Купирование гипоксии, с использованием различных воздушных смесей, 100% кислорода под давлением требует

дополнительного изучения механизмов для дальнейшей персонификации подходов к его использованию, с учетом фармакологического фона базисной терапии основного заболевания. Имеющиеся в литературе научные исследования, посвященные функциональной оценке тромбоцитов при проведении ГБО и комплексной терапии кардиальных заболеваний, не учитывали оценку структурно-функционального состояния тромбоцитов, в частности мембраны клетки и ее связь с сывороточной ФЛА2, являющейся маркером активации тромбоцитов. Так же остаются не решенными и недостаточно изученными вопросы дифференцирования терапевтического подхода при совместном использовании лекарственных препаратов и ГБО.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинико-анамнестическая характеристика

В период с 2017 по 2021 гг. на базе кафедры факультетской терапии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Министерства науки и высшего образования РФ и Центра артериальной гипертензии и кардиореабилитации ГУЗ УОКГВВ проведено одномоментное исследование с участием 148 пациентов с ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией. Работа выполнена согласно разработанному протоколу исследования, одобренному комитетом по этике ИМЭ и ФК Ульяновского государственного университета.

Диагноз ИБС и сопутствующей АГ у всех пациентов верифицирован согласно критериям клинических рекомендаций по ведению пациентов с ИБС и клинических рекомендаций по ведению пациентов с АГ, по данным жалоб и анамнеза, физикального обследования, лабораторной и инструментальной диагностики [190]. Функциональный класс стенокардии оценивался по классификации Канадского кардиологического общества [111].

В качестве **объекта исследования** было изучено структурно-функциональное состояние тромбоцитов у пациентов с кардиальной коморбидностью (стабильная ИБС+ артериальная гипертензия).

Исследуемые явления. Структурные, функциональные и метаболические (фосфолипаза А2 – ФЛА2) изменения тромбоцитов под воздействием ГБО.

Критерии включения: возраст – старше 18 лет, наличие в анамнезе ИБС и АГ, отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения. Все пациенты подписывали информационное согласие на обследования.

Критерии исключения : пациенты со стенокардией III—IV функционального класса; АГ III степени, хроническая сердечная недостаточность III—IV ФК; злокачественные новообразования; судорожные состояния в анамнезе;

нарушение проходимости евстахиевых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой (полипы и воспалительные изменения в носоглотке, среднем ухе, придаточных пазухах носа, аномалии развития); напряженный пневмоторакс; хроническая обструктивная болезнь легких; наличие недренированных полостей (каверны, абсцессы) в легких; клаустрофобия; нестабильная гемодинамика; состояния, сопровождаемые судорогами; патология барабанной перепонки – отит; отечность верхних дыхательных путей – ринит; отсутствие острых воспалительных или обострение хронических заболеваний в предшествующие 2 недели.

За исследуемый период лечение получили 148 пациентов с кардиальной коморбидностью (ишемическая болезнь сердца+артериальная гипертензия), однако после оценки их, согласно критериям включения и невключения, в исследование вошли 100 человек. Возраст исследуемых варьировался от 45 до 82 лет. Средний возраст составил – $64,8 \pm 10,9$ лет. Мужчин было – 70 (70,0%), женщин – 30 (30,0%).

Для оценки особенностей тромбоцитарного звена гемостаза были проанализированы 2 группы пациентов с сочетанием ИБС и АГ.

Основную группу составили пациенты, получавшие стандартную терапию, включающую β -блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиагреганты (препарат ацетилсалициловой кислоты, АСК) и 10-дневный курс ГБО (70 чел).

Возраст пациентов колебался от 46 до 86. Средний возраст составил – $65,3 \pm 9,9$ лет. Мужчин было – 52 (74,28%), женщин – 18 (25,72%).

Основная группа в зависимости от характера антиагрегантной терапии была поделена на 2 подгруппы:

Подгруппа А – пациенты, получавшие монотерапию препаратом ацетилсалициловой кислоты (АСК) ($n=45$ – 64,3% от общего числа пациентов основной группы). В данной группе так же большинство пациентов были мужского пола – 34 чел (75,6%). Средний возраст составил – $62,7 \pm 6,4$ лет.

Подгруппа В – пациенты, получавшие комбинированную антиагрегантную

терапию (клопидогрел+АСК). Два препарата были назначены в связи с перенесенной коронарной реваскуляризацией (n=25 – 35,7% от общего числа пациентов основной группы, с преобладанием мужчин – 18 чел (72,0%). Средний возраст составил – $65,8 \pm 9,8$ лет.

Среди пациентов, получавших антиагрегантную терапию, применялись следующие дозировки:

- Пациенты, получавшие 1 препарат антиагрегантной терапии: АСК - 75 мг 1 раз в день.
- Пациенты, получавшие комбинированную антиагрегантную терапию: 75 мг АСК и 75 мг Клопидогреля 1 раз в день.

Группу сравнения (30 чел) составили пациенты с низкой приверженностью к применению антиагрегантов, которые самостоятельно прекратили прием АСК в последний месяц перед исследованием, но продолжали получать базисную терапию, а так же 10-дневный курс ГБО. Возраст пациентов данной группы колебался от 45 до 89 лет. Средний возраст составил - $64,3 \pm 9,9$ лет ($p=0,654$). Мужчин было – 18 (74,28%), женщин – 12 (25,72%). Данные пациенты находились на амбулаторном лечении, и решение об отмене медикаментозной терапии было принято ими самостоятельно.

В Таблице 2.1 представлена гендерно-возрастная характеристика групп.

Таблица 2.1 - Гендерно-возрастная характеристика исследуемых пациентов

Пациенты	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Всего						
Пациенты среднего возраста (45-59 лет)	24	34,29	9	30,00	0,174	0,676
Пациенты пожилого возраста (60-74 лет)	22	31,43	10	33,33	0,035	0,852
Пациенты старческого возраста (75-90 лет)	24	34,29	11	36,67	0,052	0,819

Продолжение таблицы 2.1

Пациенты	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Мужчины						
Пациенты среднего возраста (45-59 лет)	18	25,71	6	20,00	0,376	0,540
Пациенты пожилого возраста (60-74 лет)	17	24,29	6	20,00	0,218	0,641
Пациенты старческого возраста (75-90 лет)	17	24,29	6	20,00	0,218	0,641
Женщины						
Пациенты среднего возраста (45-59 лет)	6	8,57	3	10,00	0,052	0,819
Пациенты пожилого возраста (60-74 лет)	5	7,14	4	13,33	0,983	0,322
Пациенты старческого возраста (75-90 лет)	7	10,00	5	16,67	0,884	0,347

Как видно из представленной таблицы, согласно классификации возрастов, принятой ВОЗ, все пациенты принадлежали к 3 возрастным группам, по полу и возрасту сравниваемые группы были сопоставимыми.

В основной группе преобладали лица среднего и старческого возраста, частота встречаемости обеих возрастных групп была сопоставимой и составила 34,3%, в группе сравнения было больше пациентов старческого возраста (36,6%), однако эти различия не были статистически значимыми ($p=0,819$).

В обеих сравниваемых группах большинство составили мужчины среднего возраста, в основной группе их было 25,7% от числа всех гендерно-возрастных групп. В группе сравнения так же преобладали мужчины, их распределение по возрастным группам было равномерным (по 20,0%). Среди женщин и в основной, и в группе сравнения большинство пациенток принадлежало к старческой возрастной группе (10,0% - в основной и 16,6% - в группе сравнения).

соответственно), при этом различия между группами не были достоверными ($p=0,347$).

Нами так же учитывались характеристики основных ССЗ у исследуемых пациентов с кардиальной коморбидностью.

Стенокардия напряжения I ФК встречалась у 28 пациентов (40,0%) основной группы и у 11 пациентов (36,7%) группы сравнения ($\chi^2=0,098$, $p=0,754$). Достоверных различий во встречаемости стенокардии напряжения II ФК между группами так же не выявлено. Она была диагностирована у 42 чел (60,0%) пациентов основной группы и у 19 чел (63,3%) пациентов группы сравнения ($\chi^2=0,098$, $p=0,754$).

При оценке функционального класса (ФК) стенокардии отмечено, что в обеих сравниваемых группах преобладали пациенты со II ФК стенокардии напряжения. Отсутствие пациентов с более высокими ФК стенокардии напряжения (III и IV классов) обусловлено тем, что данные состояния были критериями исключения в нашем исследовании.

Гендерно-возрастное распределение пациентов в зависимости от встречаемости стенокардии напряжения различного функционального класса представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Распределение пациентов в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения

Нозология	Гендерно-половая характеристика пациентов		Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
			абс	%	абс	%		
			Стенокардия напряжения I ФК	Мужчины	45-59 лет	8		
60-74 лет	4	5,7			2	6,7	0,034	0,854
75-90 лет	4	5,7			2	6,7	0,034	0,854
Женщины	45-59 лет	4		5,7	1	3,3	0,251	0,617
	60-74 лет	4		5,7	2	6,7	0,034	0,854
	75-90 лет	4		5,7	2	6,7	0,034	0,854

Продолжение таблицы 2.2

Стенокардия напряжения II ФК	Мужчины	45-59 лет	10	14,3	4	13,3	0,016	0,900
		60-74 лет	13	18,6	4	13,3	0,408	0,523
		75-90 лет	13	18,6	4	13,3	0,408	0,523
	Женщины	45-59 лет	2	2,9	2	6,7	0,794	0,373
		60-74 лет	1	1,4	2	6,7	1,980	0,159
		75-90 лет	3	4,3	3	10,0	1,216	0,270
<i>Примечание:</i> ФК – функциональный класс								

Согласно полученным данным, достоверных гендерно-возрастных различий по частоте встречаемости стенокардии напряжения различных функциональных классов между основной и группой сравнения не выявлено.

Так же была проанализирована частота встречаемости и степень тяжести АГ у исследуемых пациентов (Таблица 2.3).

Пациентов с АГ 1 степени в основной группе было 22 чел (31,4%), в группе сравнения число пациентов с данной степенью АГ было сопоставимым – 10 чел (33,3%) ($\chi^2=0,035$, $p=0,852$). АГ 2 степени наблюдалась более чем у половины пациентов основной группы – 38 чел (54,3%), аналогичная тенденция присутствовала и в группе сравнения - у 16 чел (53,3%) ($\chi^2=0,008$, $p=0,930$). АГ 3 степени, скорректированная до целевых значений, встречалась у 10 чел (14,3%) основной группы и у 4 чел (13,3%) пациентов группы сравнения ($\chi^2=0,016$, $p=0,900$).

При подробном гендерно-возрастном анализе отмечено наличие достоверных различий между группами. В частности, среди женщин группы сравнения в пожилой возрастной группе достоверно чаще встречалась АГ 2 степени по сравнению с женщинами основной группы – 3 чел (10,0%) против 0 чел (0,0%) ($\chi^2=7,216$, $p=0,007$).

Таблица 2.3 - Распределение пациентов в зависимости от степени артериальной гипертензии

Нозология	Гендерно-половая характеристика пациентов		Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
			абс	%	абс	%		
АГ 1 степени	Мужчины	45-59 лет	5	7,1	1	3,3	0,540	0,462
		60-74 лет	4	5,7	1	3,3	0,251	0,617
		75-90 лет	4	5,7	1	3,3	0,251	0,617
	Женщины	45-59 лет	1	1,4	1	3,3	0,389	0,533
		60-74 лет	1	1,4	1	3,3	0,389	0,533
		75-90 лет	1	1,4	2	6,7	1,980	0,159
АГ 2 степени	Мужчины	45-59 лет	6	15,7	3	10,0	0,052	0,819
		60-74 лет	5	15,7	2	6,7	0,007	0,932
		75-90 лет	5	17,1	4	13,3	0,983	0,322
	Женщины	45-59 лет	2	1,4	1	3,3	0,016	0,898
		60-74 лет	0	0,0	3	10,0	7,216	0,007*
		75-90 лет	3	4,3	2	6,7	0,251	0,617
АГ 3 степени, корриг-я до целевых значений	Мужчины	45-59 лет	7	1,4	2	6,7	0,285	0,594
		60-74 лет	8	2,9	3	10,0	0,044	0,834
		75-90 лет	8	4,3	1	3,3	1,680	0,195
	Женщины	45-59 лет	3	0,0	1	3,3	0,050	0,824
		60-74 лет	4	2,9	0	0,0	1,786	0,181
		75-90 лет	3	2,9	1	3,3	0,050	0,824

Примечание: * - достоверные различия между группами, $p < 0,05$;
 АГ – артериальная гипертензия

Таким образом, клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения показала, что по большинству характеристик они были сопоставимы между собой за исключением преобладания АГ 2 степени у пациенток пожилого возраста в группе сравнения.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

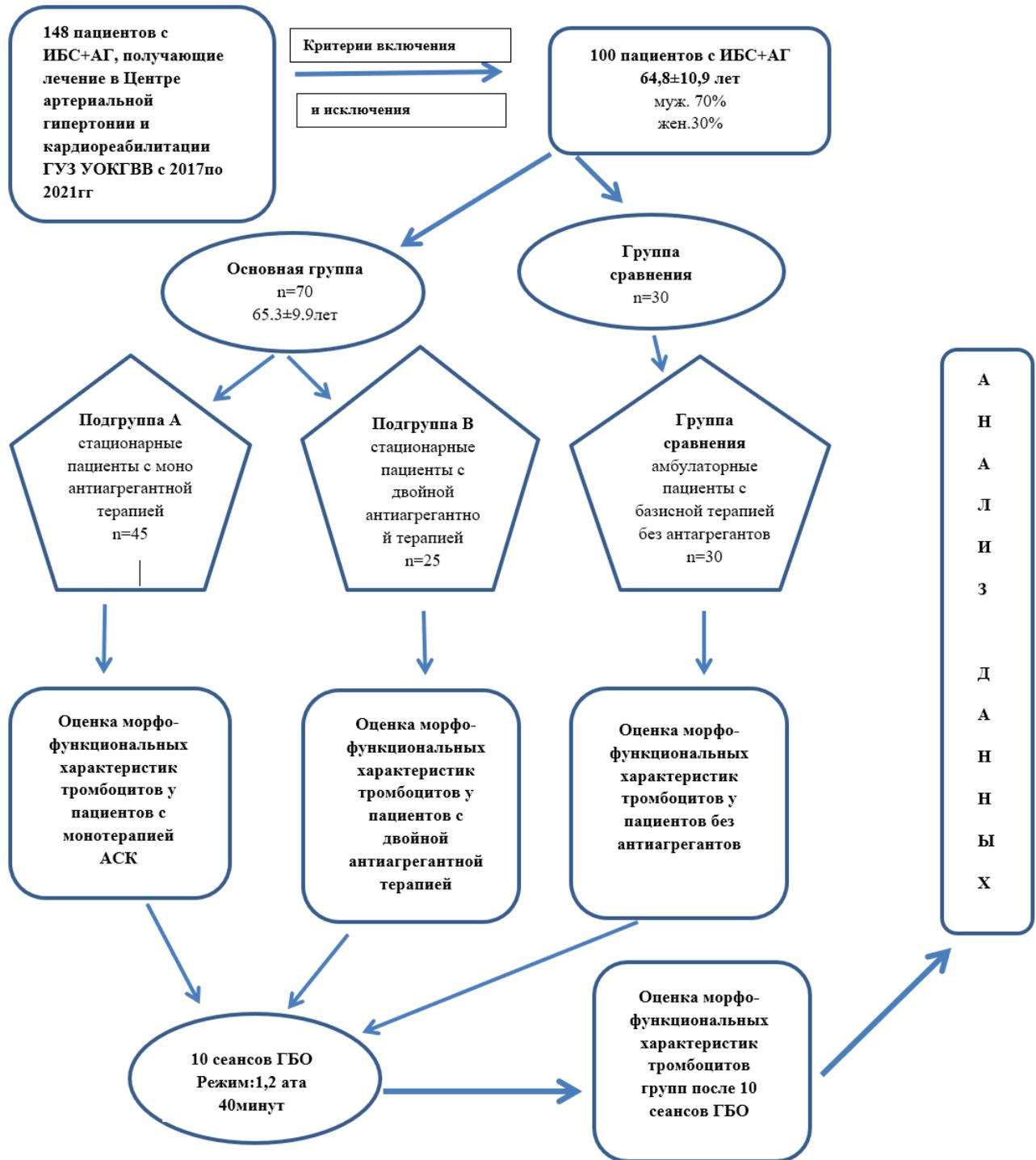


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ГБО – гипербарическая оксигенация, ИБС – ишемическая болезнь сердца

2.2. Применяемая терапия

2.2.1. Лекарственная терапия

Базисная терапия ИБС пациентам назначалась в соответствии с Национальными и Европейскими клиническими рекомендациями (2020) и включала в себя: β -адреноблокатор, ингибитор АПФ, статины, антиагреганты [34]. Пациенты, имеющие в анамнезе стентирование коронарных сосудов в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (2013), получали двойную антиагрегантную терапию (АСК + клопидогрел) – (n=25 – 35,7%), остальные (n=45 – 64,3%) получали монотерапию препаратами АСК.

Так же у пациентов применялись статины, в частности, аторвастатин - в среднетерапевтической дозировке 20 мг/сутки. Среди антигипертензивных препаратов использовались β -блокаторы (среднесуточная доза бисопролола составила - 5мг) и ингибиторы АПФ – (эналаприл - 5-10 мг при сопутствующей АГ II ст в сочетании с тиазидоподобным диуретиком (индопамид 2,5 мг)).

Особенности фармакологического фона у пациентов основной и группы сравнения представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Фармакологический фон у пациентов основной группы и группы сравнения

	Основная группа (n=70)	Группа сравнения (n=30)	χ^2	p
Статины	60 (85,7%)	26 (86,7%)	0,016	0,900
β -блокаторы	26 (37,1%)	9 (30,0%)	0,471	0,493
Ингибиторы АПФ	44 (62,9%)	21 (70,0%)	0,471	0,493

Продолжение таблицы 2.3

1 Антиагрегант (АСК)	45 (64,3%)	0 (0,0%)	35,065	0,0001*
2 Антиагреганта (АСК + клопидогрель)	25 (35,7%)	0 (0,0%)	14,286	0,0001*
<i>Примечание:</i> * - достоверные различия между группами, $p < 0,05$; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент, АСК – ацетилсалициловая кислота				

2.2.2. Гипербарическая оксигенация

Все пациенты основной группы и группы сравнения в комплексе лечения получали 10-дневный курс ГБО. Сеансы ГБО проводили в одноместной барокамере «БЛКС 301М» (АО «Государственный космический научно-производственный центр имени М.В. Хруничева», Россия), режим 1,2 ата в течение 40 мин. Назначение ГБО выполнялось в соответствии с «Руководством по гипербарической медицине» [6].

За сутки до взятия крови пациентам рекомендовали не переедать, исключить жирную пищу, алкоголь, интенсивные физические и психоэмоциональные нагрузки.

2.3. Методы исследования**2.3.1. Клинические методы обследования**

Участники исследования прошли обследование и лечение с оценкой всего лечебно-диагностического комплекса согласно европейским и российским клиническим рекомендациям по стенокардии и АГ [33, 157, 83].

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, лабораторно-

биохимические, инструментальные методы исследования, в том числе ЭКГ в 12 стандартных отведениях, УЗИ сердца, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Клинический осмотр проводился с использованием общепринятых методов физикального обследования (жалобы, анамнез, осмотр, записи амбулаторной карты).

Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-3200 (Китай). Биохимические параметры крови оценивали с помощью автоматического анализатора Erba 640 XL (Чехия).

Общий анализ мочи проводили на автоматическом анализаторе мочи Биос А (Россия).

Измерение клинического АД проводили с помощью автоматического осциллометрического тонометра НЕМ-5001 (Omron Health Care, Япония) в соответствии с рекомендациями.

Для оценки показателей учитывалось среднее из 3 измерений. АГ определялась при уровне систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. Верификация клинического диагноза основного заболевания проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по ИБС и АГ.

2.3.2. Инструментальные методы оценки тромбоцитарного звена гемостаза

Для оценки структурных и функциональных характеристик тромбоцитов определяли следующие показатели: агрегацию тромбоцитов, количество и средний объем тромбоцитов, эластические свойства мембраны тромбоцитов, сывороточную концентрацию ФЛА2.

До и после 10-дневного курса ГБО оценивались показатели тромбоцитарного звена гемостаза.

Количество тромбоцитов и их средний объем определяли на

гематологическом анализаторе Myndray BS-3200 в цельной крови, взятой в вакуумную пробирку с антикоагулянтом КЗЭДА.

Спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов определяли при помощи 2-канального лазерного анализатора Биола LA-230-2 (Россия) методом световой агрегометрии, агрегация тромбоцитов фиксировалась турбидиметрическим способом.

Для получения крови проводилась венепункция с накладыванием жгута на минимальное время. Кровь собиралась самотеком в пластиковые пробирки с 3,8%-м раствором цитрата натрия, в соотношении 1:9. В дальнейшем пробы центрифугировались 18 минут при 1000 оборотах, далее плазму отбирали в пластиковую пробирку для проведения анализа.

Исследование спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов происходило после подготовки проб. Калибровка проводилась в зависимости от светопропускания, при этом – бедная тромбоцитами плазма принималась за 100 % светопропускания, а богатая – за 0 %. Анализ агрегации тромбоцитов выполнялся при температуре 37° С. Показатель агрегации измерялся в относительных единицах и определялся как средний размер агрегатов за конкретное время. Показатель спонтанной агрегации определяли через 5 минут после начала перемешивания. При анализе результатов исследования учитывались наибольшие значения показателей.

Величина агрегации определялась после добавления индуктора, как максимальное увеличение светопропускания. В качестве единиц измерения приняты относительные единицы при добавлении индуктора 0,1 и 1,0 мкМ АДФ, и проценты – на 5,0 мкМ АДФ.

Для более объективной оценки недостаточного действия антиагрегантов (резистентности) введено понятие «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ). ВОРТ была обнаружена на фоне приема антиагреганта, что позволило сделать вывод о неспособности препарата подавить активность тромбоцита при воздействии специфического агониста [12]. В качестве критерия высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии дезагрегантами

было принято значение 46% и более на концентрации индуктора 5,0 мкМ АДФ [116].

Для исследования мембраны тромбоцитов использовали метод **атомно-силовой микроскопии**. В ходе исследования получали плазму путем центрифугирования при 1200 оборотов/мин в течение 10 мин. Далее плазма отделялась от форменных элементов крови в одноразовые пластиковые чашки Петри. Упруго-вязкостные свойства клеточной мембраны тромбоцитов оценивали с помощью модуля ее изометрического сжатия (модуль Юнга; сканирующий зондовый микроскоп Solver P47-PRO (Nt-MDT, Россия) в контактном режиме с использованием кантилевера типа PNP-DB), характеризующего способность клетки к деформациям, возникающим при взаимодействии мембраны с вершиной зонда АСМ, и чем больше его значения, тем меньше упругие деформации клетки и соответственно больше жесткость мембраны и меньше эластичность [6, 7].

Определение фосфолипазы А2 проводили иммуноферментным анализом, основанном на методе «сэндвич» с двумя антителами на ридере Biorad Model 680. Набор ELISA Cayman Chemical, специфичен для sPLA2 типа IIА (секреторной А2 фосфолипазы), и имеющий диапазон от 31,3 до 2000 пг / мл, с пределом количественного определения 31,3 пг / мл. Для определения фермента получали сыворотку из цельной крови, путем центрифугирования 1500 оборотов/мин в течении 10 мин. Затем сыворотку аллиquotировали в пластиковые пробирки.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием программ STATISTICA v.10.0, MS Excel 7.0.

При описании данных при нормальном распределении использовали - среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Проверку на нормальность осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка.

Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента (t-тесты для связанных и несвязанных случаев), для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования и проверки нулевой статистической гипотезы использовались критерий хи-квадрата Мантеля-Ханселя и точный критерий Фишера (для малых чисел с биномиальным распределением, если число наблюдений в одной или нескольких ячейках таблиц 2x2 было ≤ 5).

Полученные результаты оценивались нами с помощью величины p (p-value) – это вероятность того, что получаемый в исследовании эффект носит случайный характер. Величина p оценивает общую статистическую значимость различия между группами. Значение величины $P \leq 0,05$ было принято условием статистической значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Оценка морфометрических параметров тромбоцитов у пациентов с ИБС, ассоциированной с АГ, на фоне базисной медикаментозной терапии и ГБО

Механизмы влияния ГБО на функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза остаются до конца не изученными, кроме того, в литературе остается единичным число работ, посвящённых эффектам ГБО в комбинации с антиагрегантной терапией [77]. Соответственно особенности взаимодействия медикаментозных и немедикаментозных методов лечения кардиальной коморбидности требуют уточнения.

В связи с этим нами была проведена оценка структурно-функциональных характеристик тромбоцитов у пациентов с коморбидной патологией в зависимости от применения медикаментозной терапии и ГБО.

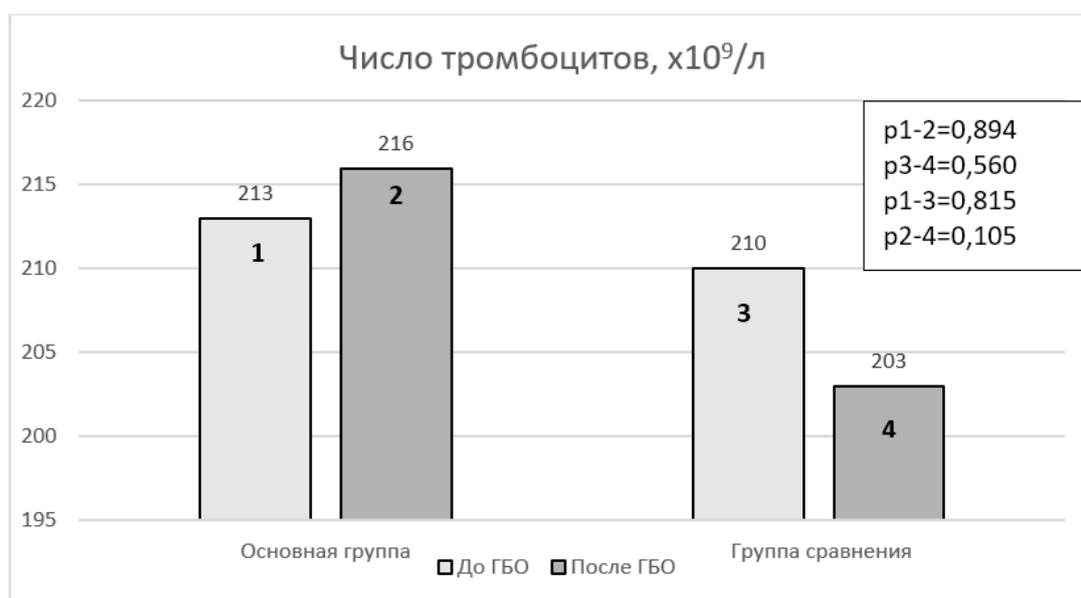


Рисунок 3.1 - Число тромбоцитов у пациентов исследуемых групп до и после курса ГБО

Примечание: ГБО – гипербарическая оксигенация

У пациентов основной группы исходное количество тромбоцитов до курса ГБО составило – $213,37 \pm 32,69 \times 10^9/\text{л}$, достоверно не отличаясь от группы сравнения – $210,06 \pm 38,52 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,655$). 10-дневный курс ГБО не сопровождался изменением числа тромбоцитов, которое в результате составило – $216,57 \pm 47,33 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,894$ по сравнению с исходной точкой). У пациентов группы сравнения через 10 дней число тромбоцитов также достоверно не различалось $203,84 \pm 32,71 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,647$) (Рисунок 3.1).

Таблица 3.1 - Количественная оценка тромбоцитов у мужчин и женщин исследуемых групп

Пол	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$				P
	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		
	До ГБО	После ГБО	До ГБО	После ГБО	
	1	2	3	4	
Женщины	$220,67 \pm 29,42$	$222,40 \pm 23,42$	$213,90 \pm 22,15$	$205,13 \pm 21,09$	$P_{1-2}=0,872$ $P_{3-4}=0,611$ $P_{1-3}=0,582$ $P_{2-4}=0,185$
Мужчины	$207,63 \pm 34,61$	$210,40 \pm 36,60$	$209,30 \pm 23,42$	$198,33 \pm 20,15$	$P_{1-2}=0,798$ $P_{3-4}=0,311$ $P_{1-3}=0,814$ $P_{2-4}=0,420$

Примечание: P_{1-2} - достоверность различий в начале и конце исследования в основной группе по t-тесту для связанных случаев

P_{3-4} - достоверность различий в начале и конце исследования в группе сравнения по t-тесту для связанных случаев

P_{1-3} - достоверность различий в начальной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев

P_{2-4} - достоверность различий в конечной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев; ГБО – гипербарическая оксигенация

Обращает на себя внимание тенденция к разнонаправленности влияния ГБО

основной и группы сравнения.

Изучение гендерных особенностей влияния ГБО на число тромбоцитов представлено в Таблице 3.1.

Как видно из представленных данных, как у мужчин, так и у женщин, до проведения ГБО число тромбоцитов в основной группе и группе сравнения было сопоставимым. После 10-дневного курса ГБО достоверных изменений показателя в обеих группах не наблюдалось.

Дополнительно нами было проанализировано влияние вида антиагрегантной терапии или её отсутствия на число тромбоцитов у пациентов с кардиальной коморбидностью при прохождении курса ГБО (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Особенности числа тромбоцитов у исследуемых пациентов на фоне ГБО в зависимости от принимаемой терапии

Терапия	Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$		Р
	До ГБО	После ГБО	
Не принимали антиагреганты (n=30)	210,06± 38,52	203,84± 32,71	0,560
Монопрепарат АСК (n=45)	209,02± 43,42	215,03 ± 41,55	0,448
Двойная терапия (АСК+клопидогрел) (n=25)	218,75± 38,32	220,16± 32,21	0,810
<i>Примечание:</i> ГБО – гипербарическая оксигенация, АСК- ацетилсалициловая кислота			

Как видно из представленных данных, число тромбоцитов до и после проведения ГБО в группах пациентов, получавших моно- и двойную антиагрегантную терапию, и у тех, кто самостоятельно отказался от приема антиагрегантов, статистически не различалось.

Таким образом, у пациентов с коморбидной кардиальной патологией число тромбоцитов не зависит от принимаемой антиагрегантной терапии и проведения курса ГБО.

Так же в ходе исследования нами была проведена оценка среднего объема

тромбоцитов (СОТ) у исследуемых пациентов.

В основной группе пациентов средний объем тромбоцитов исходно составил – $8,58 \pm 0,79$ fl. В группе сравнения данный показатель так же достоверно не различался и был равен $8,46 \pm 0,58$ fl ($p=0,562$). После проведения курса ГБО у пациентов, принимавших антиагреганты, СОТ не претерпел достоверных изменений, составив $8,61 \pm 0,74$ fl ($p=0,900$). В группе пациентов без антиагрегантной терапии курс ГБО так же не привел к появлению достоверных различий показателей в конечной точке - $8,40 \pm 0,62$ fl ($p=0,754$) (Рисунок 3.2).

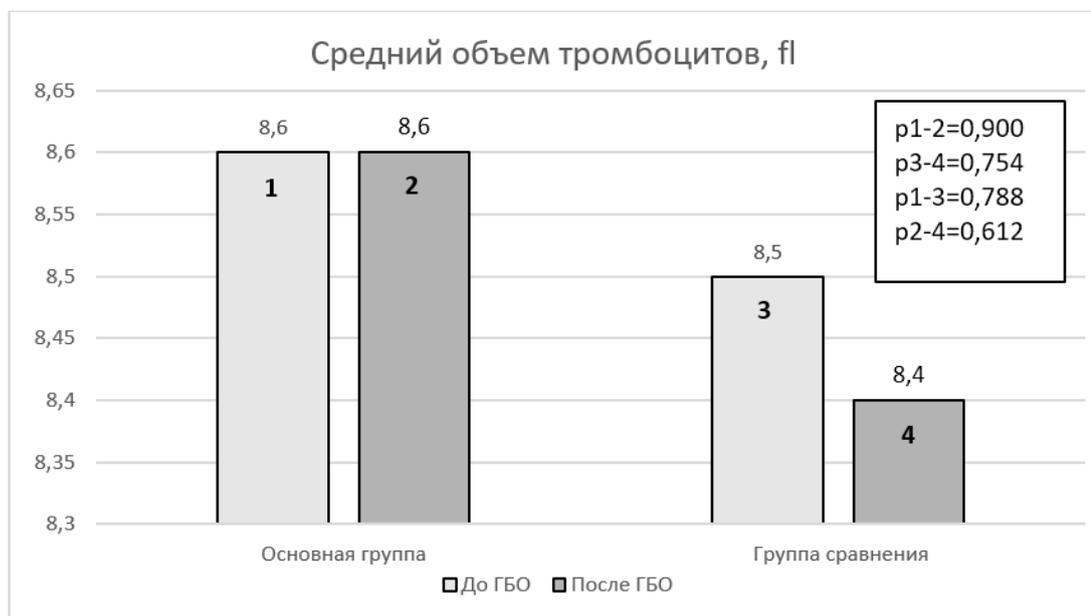


Рисунок 3.2 - Средний объем тромбоцитов у пациентов исследуемых групп до и после курса ГБО

Примечание: ГБО – гипербарическая оксигенация

Гендерная оценка СОТ представлена в Таблице 3.3. Как видно из представленных данных, средний объем тромбоцитов не имел различий ни в зависимости от проведения антиагрегантной терапии, ни в зависимости от ГБО.

Влияние характера медикаментозной терапии на СОТ представлено в Таблице 3.4.

Согласно полученным результатам, СОТ достоверно не отличался до и после проведения курса ГБО среди пациентов исследуемых групп.

Соответственно, ГБО не оказывало существенного влияния на СОТ у пациентов не зависимо от пола и приема медикаментов.

Таблица 3.3 - Гендерная оценка среднего объема тромбоцитов у исследуемых пациентов

Пол	Величина СОТ, fl				P
	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		
	До ГБО	После ГБО	До ГБО	После ГБО	
	1	2	3	4	
Женщины	8,50 ± 0,67	8,58 ± 0,45	8,40 ± 0,65	8,38 ± 0,60	P ₁₋₂ =0,755 P ₃₋₄ =0,968 P ₁₋₃ =0,616 P ₂₋₄ =0,471
Мужчины	8,66 ± 0,68	8,64 ± 0,49	8,52 ± 0,77	8,42 ± 0,59	P ₁₋₂ =0,964 P ₃₋₄ =0,661 P ₁₋₃ =0,705 P ₂₋₄ =0,415
Всего	8,56 ± 0,68	8,62 ± 0,49	8,46 ± 0,77	8,40 ± 0,59	P ₁₋₂ =0,964 P ₃₋₄ =0,661 P ₁₋₃ =0,705 P ₂₋₄ =0,415

Примечание: P₁₋₂- достоверность различий в начале и конце исследования в основной группе по t-тесту для связанных случаев

P₃₋₄- достоверность различий в начале и конце исследования в группе сравнения по t-тесту для связанных случаев

P₁₋₃- достоверность различий в начальной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев

P₂₋₄- достоверность различий в конечной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев; ГБО – гипербарическая оксигенация, СОТ – средний объем тромбоцитов

Таблица 3.4 - Средний объем тромбоцитов на фоне ГБО у исследуемых пациентов в зависимости от характера антиагрегантной терапии

Терапия	СОТ, fl		Р
	До ГБО	После ГБО	
Не принимали антиагреганты (n=30)	8,46 ± 0,58	8,40 ± 0,62	0,711
Монопрепарат АСК (n=45)	8,73 ± 0,68	8,65 ± 0,49	0,664
Двойная терапия (АСК+клопидогрел) (n=25)	8,42 ± 0,66	8,58 ± 0,57	0,406
<i>Примечание:</i> АСК-ацетилсалициловая кислота, СОТ-средний объем тромбоцита			

Таким образом, число тромбоцитов и их средний объем у пациентов с коморбидной кардиальной патологией при проведении курса ГБО не зависят от гендера пациента и характера проводимой медикаментозной терапии.

3.2. Особенности функциональной активности тромбоцитов пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, на фоне медикаментозной терапии и курса гипербарической оксигенации

Известно, что спонтанная агрегация тромбоцитов позволяет адекватно проводить оценку функции тромбоцитов, в условиях, приближенных к организму. В литературе сообщается об отсутствии снижения спонтанной агрегационной активности на фоне применения антиагрегантов у пациентов с ИБС [60]. Данные о влиянии сочетанного применения ГБО на фоне антиагрегантной терапии отсутствуют [10].

Нами была проведена сравнительная оценка агрегометрии по данным исходной функциональной активности тромбоцитов у пациентов с кардиальной коморбидностью до начала проведения курса оксигенотерапии (Таблица 3.5).

У пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, преобладала нормагрегация – у 74,3%. Частота гипер – и гипоагрегации составила

соответственно 8,6% и 17,1%.

Таблица 3.5 - Исходная функциональная активность тромбоцитов при стабильной ИБС до применения ГБО

	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Гипоагрегация	12	17,14	3	10,00	0,840	0,359
Нормоагрегация	52	74,29	21	70,00	0,196	0,658
Гиперагрегация	6	8,57	6	20,00	2,597	0,107
<i>Примечание</i> : ИБС-ишемическая болезнь сердца, ГБО-гипербарическая оксигенация тромбоцитов						

В группе пациентов без антиагрегантной терапии у большинства так же отмечалась нормоагрегация – у 70,0% ($p=0,658$). Повышенная функциональная активность тромбоцитов встречалась с частотой, сопоставимой с показателями основной группы – у 20,0% ($p=0,107$). Число пациентов с исходной гипоагрегацией тромбоцитов в группе сравнения было равно 10,0%, достоверно не отличаясь от пациентов основной группы ($p=0,359$).

Отметим, что в группе пациентов, принимающих антиагреганты, почти у 1/5 больных (17,1%; 12 пациентов) выявлена гипоагрегация тромбоцитов. Такая высокая чувствительность антиагрегантного эффекта может быть связана с индивидуальной вариабельностью ответа на антиагрегант или межлекарственными взаимодействиями [22].

Дополнительно была проведена оценка агрегационной активности тромбоцитов с учетом характера антиагрегантной терапии (Таблица 3.6).

10-дневный курс ГБО у пациентов, не принимающих антиагреганты, сопровождался увеличением активности спонтанной агрегации тромбоцитов с $1,14 \pm 0,12$ отн. Ед. до $1,33 \pm 0,40$ отн. Ед. ($p=0,015$). У пациентов, получавших моно- и двойную антиагрегантную терапию, проведение курса ГБО не влияло на активность спонтанной агрегации.

Почти у 1/4 пациентов со стабильным клиническим течением ИБС на фоне приема антиагреганта отмечалось сохранение спонтанной и 0,1 АДФ-индуцированной гиперагрегации, что согласуется с данными литературы [10]. В группе пациентов, не принимающих антиагреганты, частота спонтанной и 0,1 АДФ-индуцированной гиперагрегации достоверно не отличалась. Сохранение АДФ-индуцированной (на 0,1 и 1,0 мкмоль) гиперагрегации тромбоцитов в группах исследования свидетельствует о недостаточном эффекте антитромбоцитарной терапии, причиной которого могут быть вариабельность ответа, низкая чувствительность и генетический полиморфизм [11].

Таблица 3.6 - Агрегационная активность тромбоцитов на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии до и после курса ГБО

Агрегация тромбоцитов		Пациенты с базисной терапией без антиагрег. n=30	Пациенты с базисной терапией + препарат АСК n=45	Пациенты с базисной терапией + АСК+клопидогрел n=25	P
		1	2	3	
Спонтанная	До ГБО	1,14±0,12	1,15±0,09	1,14±0,12	p1- 0,015*
	После курса ГБО	1,33±0,40	1,10±0,07	1,11±0,11	p2- 0,567 p3-0,542 p4 -0,464
	N (1,0-1,5отн.ед.)				
Индуци- рованная 0,1 мкмоль АДФ	До ГБО	2,03±0,78	1,66±0,33	1,60±0,33	p1-0,876
	После курса ГБО	1,81±0,56	1,42±0,32	1,52±0,30	p2- 0,786 p3-0,889
	N (1,0-2,0отн.ед.)				p4-0,618
Индуци- рованная 1,0 мкмоль АДФ	До ГБО	3,64±1,12	2,93±0,81	2,78±0,86	p1-0,555
	После курса ГБО	3,28±1,08	2,48±1,02	2,54±1,09	p2- 0,612 p3-0,773 p4-0,503

Продолжение таблицы 3.6

Агрегация тромбоцитов		Пациенты с базисной терапией без антиагрег. n=30	Пациенты с базисной терапией + препарат АСК n=45	Пациенты с базисной терапией + АСК+клопидогрел n=25	Р
		1	2	3	
	N (1,5-5,5отн.ед.)				
Индуцированная 5,0 мкмоль АДФ	До ГБО	44,71±15,15	34,16±13,75	31,16±13,64	p1-0,342 p2- 0,987
	После курса ГБО	40,80±12,81	34,38±7,82	32,38±6,17	p3-0,765 p4 0,114
	N для пациентов, не принимающих антиагрегант (25-70%)				
<p><i>Примечание:</i> p1- достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов, не принимающих антиагреганты до и после проведения ГБО</p> <p>p2- достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих монопрепарат АСК до и после проведения ГБО</p> <p>p3- достоверность различий спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию до и после проведения ГБО</p> <p>* - достоверные различия между группами, p<0,05; АСК-ацетисалициловая кислота, ГБО- гипербарическая оксигенация, АДФ-аденозинфосфат</p>					

Таким образом, нами отмечено влияние ГБО на показатели агрегации только у пациентов с кардиальной патологией.

Гендерных различий по влиянию ГБО на агрегационную активность тромбоцитов в зависимости от применения моно или двойной антиагрегантной терапии нами не выявлено (Таблица 3.7).

При изучении тромбоцитарного ответа на гипербарический кислород с учетом исходного функционального состояния, нами были выявлены определенные различия (Таблица 3.8).

Таблица 3.7 - Гендерная оценка агрегационной активности тромбоцитов на фоне моно и двойной антиагрегантной терапии до и после курса ГБО

Агрегация	Воздействие	Мужчины n=52	Женщины n=18	p
		1	2	
Спонтанная	Исходно	1,41± 0,12	1,35± 0,12	p1-0,598 p2-0,546
	После ГБО	1,50± 0,11	1,48± 0,11	
	N (1,0-1,5отн.ед.)			
Индукцированная 0,1 мкмоль АДФ	Исходно	1,76± 0,22	2,13± 0,22	p1-0,456 p2-0,510
	После ГБО	1,75± 0,19	1,85± 0,19	
	N (1,0-2,0отн.ед.)			
Индукцированная 1,0 мкмоль АДФ	Исходно	3,07± 0,82	3,37± 0,82	p1-0,674 p2-0,955
	После ГБО	3,15± 0,88	3,27± 0,88	
	N (1,5-5,5отн.ед.)			
Индукцированная 5,0 АДФ	Исходно	34,67± 2,32	40,91± 2,32	p1-0,333 p2-0,320
	После ГБО	35,44± 1,99	37,44± 1,99	
	N для пациентов, не принимающих антиагрегант (25-70%)			

Примечание: p1-статистическая значимость агрегации тромбоцитов у мужчин до и после ГБО по t-тесту для связанных случаев
p2- статистическая значимость агрегации тромбоцитов у женщин до и после ГБО по t-тесту для связанных случаев; АСК-ацетисалициловая кислота, ГБО- гипербарическая оксигенация, АДФ-аденозинфосфат

Таблица 3.8 - Особенности агрегации тромбоцитов до и после курса ГБО, в зависимости исходной агрегации

Показатель	Курс ГБО	Гипоагрегация, отн.ед	Нормоагре гация, отн.ед	Гиперагрегация , отн.ед	p
		1	2	3	
Спонтанная агрегация	До ГБО	0,94±0,06	1,64±0,11	2,00±0,43	p1- 0,005* p2-0,345 p3-0,142
	После ГБО	1,12±0,02	2,01±0,30	1,55±0,59	
	N (1,0-1,5отн.ед.)				
Агрегация, индуцированная 0,1 АДФ мкмоль	До ГБО	1,30±0,44	2,49±0,58	2,78±0,68	p1-0,346 p2-0,885 p3-0,140
	После ГБО	1,19±0,33	2,65±0,69	1,86±0,73	
	N (1,0-2,0отн.ед.)				
Агрегация, индуцированная 1,0 АДФ мкмоль	До ГБО	2,05±0,79	3,65±0,90	4,54±0,88	p1-0,876 p2-0,632 p3-0,345
	После ГБО	2,06±0,65	4,54±0,88	3,67±1,48	
	N (1,5-5,5отн.ед.)				
Агрегация, индуцированная 5,0 АДФ мкмоль	До ГБО	23,45±10,15	38,20±5,80	38,21±5,82	p1-0,333 p2-0,432 p3-0,265
	После ГБО	27,80±8,4	41,83±10,0	41,87±10,0	
	N для пациентов, не принимающих антиагрегант (25-70%)				
<p><i>Примечание:</i> p1- достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов с гипоагрегацией тромбоцитов до и после ГБО по t-тесту для связанных случаев p2- достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов с нормаагрегацией тромбоцитов до и после ГБО по t-тесту для связанных случаев p3- достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов до и после ГБО по t-тесту для связанных случаев * - достоверные различия между группами, p<0,05; АСК-ацетисалициловая кислота, ГБО-гипербарическая оксигенация, АДФ-аденозинфосфат</p>					

Как видно из представленной таблицы, проведение 10-дневного курса ГБО у пациентов с исходной гипоагрегацией сопровождалось достоверным увеличением показателей спонтанной агрегации тромбоцитов, не выходящих за пределы референсных значений – с $0,94 \pm 0,06$ до $1,02 \pm 0,02$ отн. ед. ($p=0,005$). При исходно нормальной агрегации тромбоцитов проведение курса ГБО сопровождалось недостоверным повышением значений на всех концентрациях индуктора и спонтанной агрегацией тромбоцитов в рамках референсных значений. При исходной гиперагрегации тромбоцитов проведение гипербарической оксигенации было ассоциировано с недостоверным снижением спонтанной и индуцированных малыми концентрациями 0,1 и 1,0 мкмоль АДФ. Индуцированная 5,0 мкмоль АДФ агрегация тромбоцитов, наоборот, имела тенденцию к повышению, но в пределах референсных значений, что возможно объясняется малой выборкой пациентов.

Таким образом, в ходе проведенных исследований отмечено, что проведение курса ГБО увеличивает активность спонтанной агрегации у пациентов, которые не получают антиагрегантную терапию и у пациентов с исходно низкой спонтанной агрегацией. Возможным объяснением данного эффекта ГБО может быть более выраженный мембраномодифицирующий эффект, у пациентов с повышенной функциональной активностью, в виде снижения эластичности мембраны и снижении спонтанной агрегации тромбоцитов [10].

3.3. Особенности ультраструктурных изменений мембраны тромбоцитов у пациентов с коморбидной кардиальной патологией на фоне курса ГБО и антиагрегантной терапии

Активация тромбоцитов лежит в основе патогенеза нарушений коронарного кровотока и перегрузки миокарда [151, 152]. Известно, что проведение ГБО при кардиальной патологии способствует повышению

эластичности мембраны активированных тромбоцитов [2]. Однако данный процесс модерируется рядом факторов, влияние которых ещё предстоит изучить. В рамках данного исследования нами проводилась оценка модуля Юнга на фоне ГБО в зависимости от гендерных характеристик пациентов и принимаемой антиагрегантной терапии.

Изучение ультраструктурных изменений мембраны тромбоцитов у пациентов до курса ГБО не выявило достоверных различий между исследуемыми в зависимости от наличия или отсутствия антиагрегантной терапии. Таким образом, мембрана тромбоцитов характеризовалась отсутствием конформационных изменений.

После проведения курса ГБО у пациентов, принимавших антиагреганты, отмечалось повышение модуля упругости Юнга с $0,81 \pm 0,22$ МПа до $1,39 \pm 0,28$ МПа ($p=0,019$), что свидетельствует о снижении эластических свойств мембраны, т.е. повышении её жесткости. В группе сравнения проведение ГБО не повлияло на величину модуля Юнга, который составил - $0,99 \pm 0,25$ МПа и $1,18 \pm 0,23$ МПа до и после проведения сеансов, соответственно ($p=0,277$) (Рисунок 3.3).

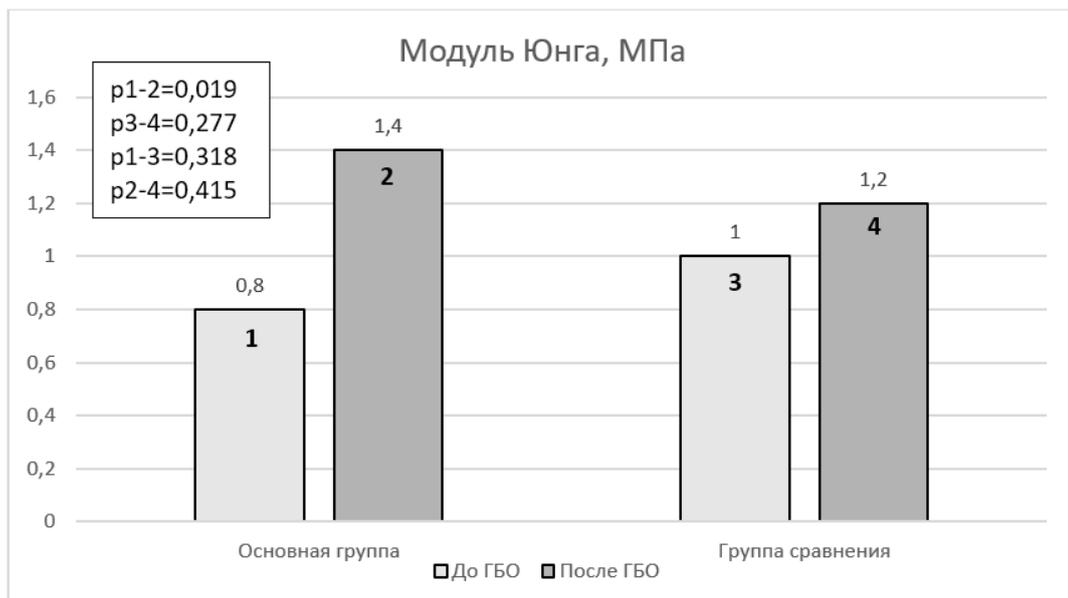


Рисунок 3.3 - Модуль Юнга мембраны тромбоцитов у пациентов исследуемых групп до и после курса ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

Можно предположить, что комбинация антиагрегантных препаратов и ГБО приводит к изменению эластических свойств и повышению жесткости мембраны тромбоцитов вследствие структурной конверсии тромбоцитов. При этом наблюдается индивидуальная вариабельность ответа на антиагрегант или межлекарственные взаимодействия [39].

Данные факторы являются определяющими для исходной активности агрегации тромбоцитов и, вероятно, обуславливают тромбоцитарный ответ на курс ГБО.

Таким образом, применение ГБО при коморбидной кардиальной патологии влияет на жесткость мембраны клеток, в то время как у пациентов с отсутствием ССЗ при проведении оксигенотерапии подобных изменений не наблюдалось.

Дополнительно были изучены гендерные особенности модуля Юнга в зависимости от проводимой терапии (Таблица 3.9).

Обращает на себя внимание, что у мужчин 10-дневный курс ГБО, вне зависимости от приема антиагрегантов, не сопровождался изменениями эластических свойств тромбоцитов.

У женщин проведение 10-дневного курса ГБО на фоне антиагрегантной терапии способствовало повышению жесткости мембраны тромбоцитов. В то же время у пациенток, не принимающих антиагрегант, конформаций мембраны тромбоцитов не наблюдалось. Вероятно, характер изменений мембраны тромбоцитов обусловлен гендерными различиями поляризации нитей актина при действии гипербарического кислорода, при этом изменения цитоскелета происходят вследствие повышения концентрации цитозольного кальция [121].

Таким образом у пациентов с ИБС, ассоциированной с АГ, после проведения 10-дневного курса ГБО выявлено снижение эластичности мембраны тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов. При этом повышение жесткости мембраны отмечено только у женщин.

Таблица 3.9 - Гендерные особенности модуля Юнга у исследуемых пациентов

Пол	Модуль Юнга, МПа				Р
	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		
	До ГБО	После ГБО	До ГБО	После ГБО	
	1	2	3	4	
Женщины	0,79 ± 0,42	1,40± 0,21	0,97 ± 0,16	1,16 ± 0,25	P₁₋₂=0,043* P ₃₋₄ =0,615 P ₁₋₃ =0,675 P ₂₋₄ =0,133
Мужчины	1,06 ± 0,17	1,38± 0,38	1,00 ± 0,37	1,19 ± 0,26	P ₁₋₂ =0,364 P ₃₋₄ =0,579 P ₁₋₃ =0,910 P ₂₋₄ =0,778
<p><i>Примечание:</i> P₁₋₂- достоверность различий в начале и конце исследования в основной группе по t-тесту для связанных случаев</p> <p>P₃₋₄- достоверность различий в начале и конце исследования в группе сравнения по t-тесту для связанных случаев</p> <p>P₁₋₃- достоверность различий в начальной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев</p> <p>P₂₋₄- достоверность различий в конечной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев</p> <p>* - достоверные различия между группами по t-тесту, p<0,05; ГБО-гипербарическая оксигенация</p>					

Оценка мембранотропного эффекта ГБО по данным величины модуля Юнга в зависимости от различных вариантов антиагрегантной терапии представлена в Таблице 3.10.

Как видно из представленных данных, у пациентов, не принимавших антиагреганты, и тех, кто получал один антиагрегант, 10-дневный курс ГБО не сопровождался достоверными изменениями эластичности мембраны. У тех лиц, кто получал двойную антиагрегантную терапию, напротив, наблюдалось достоверное увеличение модуля Юнга с 0,66±0,10Мпа до 1,55±0,21 Мпа (p=0,004), что свидетельствует о повышении жесткости клеточной мембраны.

Таблица 3.10 - Модуль Юнга у исследуемых пациентов в зависимости от характера антиагрегантной терапии или ее отсутствия

Терапия	Модуль Юнга, Мпа		Р
	До ГБО	После ГБО	
Не принимали антиагреганты (n=30) (группа сравнения)	0,99 ± 0,25	1,18 ± 0,23	0,277
Монопрепарат АСК (n=45)	0,97 ± 0,22	1,25 ± 0,19	0,077
Двойная терапия (АСК+клопидогрель) (n=25)	0,66 ± 0,10	1,55 ± 0,21	0,004*
<i>Примечание:</i> * - достоверные различия между группами по t-тесту для связанных случаев, p<0,05; ГБО-гипербарическая оксигенация, АСК-ацетилсалициловая кислота			

Наблюдаемый эффект, вероятно, обусловлен структурными изменениями тромбоцитов и может быть связан с непосредственным механизмом действия клопидогреля. Данный факт так же требует дальнейшего изучения по диагностической и прогностической значимости.

Ингибирующий эффект клопидогреля на экспрессию Р-селектина при стимуляции тромбиновых рецепторов был отмечен в тромбоцитах здоровых испытуемых и больных, перенесших острый инфаркт миокарда [20].

Доказано, что при артериальной гипертензии изменяется структурно-функциональный статус тромбоцитов, что проявляется: усилением экспрессии гликопротеинов поверхностной адгезии тромбоцитов, в том числе Р-селектина; увеличением плотности и повышением чувствительности тромбоцитов к агонистам α_2 -адренорецепторов; ростом базальной и тромбинстимулирующей концентрации ионов Ca^{2+} в тромбоцитах; повышением в плазме концентрации маркеров активации тромбоцитов (растворимого Р-селектина, β -тромбомодулина); усилением процесса свободнорадикального окисления липидов мембран тромбоцитов [23].

Р-селектин рассматривается в качестве маркера дегрануляции тромбоцитов. Он стимулируется множеством факторов, которые быстро экспрессируются на

поверхности тромбоцитов. Поэтому Р-селектин считается специфическим и чувствительным индикатором активации тромбоцитов, благодаря чему его можно использовать для оценки эффективности лекарств [174].

Нами так же был проведен корреляционный анализ для выявления наличия взаимосвязей между спонтанной агрегацией и модулем Юнга в зависимости от принимаемой терапии и курса ГБО (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Анализ корреляционных связей спонтанной корреляции и модуля Юнга

Корреляция спонтанной агрегации и модуля Юнга	Пациенты не принимающие антиагрегант n=30		Монопрепарат АСК n=45		Монопрепарат АСК+ клопидогрел n=25	
	r	p	r	p	r	p
До курса ГБО	0,250	0,182	0,242	0,202	-0,086	0,671
После курса ГБО	0,068	0,720	0,199	0,343	0,065	0,753
<i>Примечание:</i> ГБО-гипербарическая оксигенация, АСК-ацетилсалициловая кислота						

По данным проведенного анализа корреляционных связей между жесткостью мембраны тромбоцитов, спонтанной агрегацией и курсом ГБО нами не выявлено, что косвенно свидетельствует о многофакторности и многогранности взаимодействий между структурными и функциональными изменениями при применении гипербарического кислорода [123].

Таким образом, у пациентов с коморбидной кардиальной патологией, находящихся на антиагрегантной терапии, мембранотропные свойства гипербарической оксигенации характеризовались разнонаправленностью, которая зависела от пола пациентов и характера принимаемой антиагрегантной терапии: снижение эластических свойств мембраны тромбоцитов на фоне ГБО наблюдалось у женщин и у пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию.

3.4. Влияние ГБО на сывороточное содержание фосфолипазы А2 у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ

Важным компонентом молекулярного механизма тромбогенеза является ФЛА2, локализованная в митохондриях [46].

Общее содержание фосфолипазы А2 до проведения ГБО в двух группах было сопоставимым, составив – $1822,45 \pm 396,69$ пг/мл в основной и - $1601,88 \pm 425,52$ пг/мл в группе сравнения ($p=0,573$). После проведения ГБО отмечено появление достоверных различий между группами. В основной группе показатель уменьшился – до $1306,55 \pm 395,33$ ($p=0,045$ по сравнению с исходным), в то время как в группе сравнения проведение ГБО не вызвало достоверных изменений показателя – $1645,84 \pm 337,71$ пг/мл ($p=0,847$).

В ходе исследования выявлены гендерные различия по фосфолипазной активности на фоне ГБО (Таблица 3.12).

На фоне проведения ГБО отмечено достоверное снижение активности ФЛА2 у женщин, получавших антиагрегантные препараты. Выявленные нами гендерные особенности связаны, вероятно, с изменениями конформации мембраны тромбоцитов на фоне гипербарии. Ранее нами уже было отмечено повышению жесткости мембраны тромбоцитов у женщин после проведения ГБО.

Исследование сывороточной фосфолипазы А2 у исследуемых пациентов в зависимости от принимаемой антиагрегантной терапии представлено в Таблице 3.13.

После проведения курса ГБО у пациентов, получавших антиагрегантную терапию, отмечалось снижение активности фермента почти на 25%, что косвенно свидетельствует о влиянии гипербарического кислорода на фосфолипазную активность [138]. Этот процесс сопровождается увеличением плотности упаковки фосфолипидных мембран, что находит свое отражение в конформационных изменениях [123].

Таблица 3.12 - Гендерные особенности ФЛА2 у исследуемых пациентов до и после ГБО

Пол	ФЛА2, пг/мл				Р
	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		
	До ГБО	После ГБО	До ГБО	После ГБО	
	1	2	3	4	
Женщины	1986,22± 499,83	1210,44±	1790,54± 387,14	1837,12 ±392,67	P₁₋₂=0,017* P ₃₋₄ =0,761 P ₁₋₃ =0,511 P₂₋₄=0,025*
Мужчины	1657,25± 347,74	1401,87±38 4,01	1412,9±3 49,12	1453,51 ±345,53	P ₁₋₂ =0,562 P ₃₋₄ =0,875 P ₁₋₃ =0,589 P ₂₋₄ =0,888
<p><i>Примечание:</i> P₁₋₂- достоверность различий в начале и конце исследования в основной группе по t-тесту для несвязанных случаев P₃₋₄- достоверность различий в начале и конце исследования в группе сравнения по t-тесту для несвязанных случаев P₁₋₃- достоверность различий в начальной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев P₂₋₄- достоверность различий в конечной точке исследования между группами по t-тесту для несвязанных случаев; ГБО-гипербарическая оксигенация, ФЛА2-фосфолипаза А2</p>					

Таблица 3.13 - Особенности содержания ФЛА2 у исследуемых пациентов в зависимости от характера антиагрегантной терапии

Терапия	ФЛА2, пг/мл		Р
	До ГБО	После ГБО	
Не принимали антиагреганты (n=30)	1601,88± 425,52	1645,84± 337,71	0,847

Продолжение таблицы 3.13

Терапия	ФЛА2, пг/мл		P
	До ГБО	После ГБО	
Монопрепарат АСК (n=45)	1901,83± 419,38	1407,92± 355,44	0,014*
Двойная терапия (АСК+клопидогрель) (n=25)	1743,75± 369,32	1205,84± 313,55	0,006*
Примечание:* - достоверные различия между группами по t-тесту для связанных случаев, p<0,05; ГБО-гипербарическая оксигенация, ФЛА2-фосфолипаза А2			

Для выявления корреляционных взаимосвязей между спонтанной корреляцией и ФЛА2 в зависимости от терапии и курса ГБО нами был проведен статистический анализ, который, однако не выявил достоверных зависимостей между группами (Таблице 3.14).

Таблица 3.14 - Анализ корреляционных связей спонтанной корреляции и ФЛА2

Корреляция спонтанной агрегации и ФЛА2	Пациенты не принимающие антиагрегант n=30		Монопрепарат АСК n=45		Монопрепарат АСК+ клопидогрел n=25	
	r	p	r	p	r	p
До курса ГБО	-0,095	0,616	0,023	0,898	0,071	0,742
После курса ГБО	0,268	0,152	-0,158	0,329	0,080	0,689
Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация, ФЛА2-фосфолипаза А2, АСК-ацетилсалициловая кислота						

В ходе исследования нами была проведена оценка показателей фосфолипазы А2 в зависимости от функциональной активности тромбоцитов (Таблица 3.15).

Сравнительная оценка содержания ФЛА2 на фоне ГБО у пациентов с нормаагрегацией показала достоверное увеличение ее концентрации, не выходящее за рамки референсных значений. При исходной гиперагрегации отмечалось, напротив, снижение показателя. Выявленные изменения

свидетельствуют о положительном эффекте гипербарического кислорода у данной категории пациентов. У пациентов с исходно низкими значениями тромбоцитарной активности наблюдалось более низкое содержание сывороточной ФЛА2.

Таблица 3.15 - Особенности концентрации фосфолипазы А2 у пациентов с различной функциональной активностью тромбоцитов, пг/мл

Параметр	Основная группа		р	Группа сравнения		р
	До ГБО	После ГБО		До ГБО	После ГБО	
Гипоагрегация	1371,3± 858,48	1436,4± 589,20	0,534	1401,3± 459,91	1416,55± 611,22	0,821
Нормоагрегация	1574,37± 526,43	1819,16± 283,26	0,047*	1614,55± 500,18	1619± 587,74	0,887
Гиперагрегация	1908,78± 363,25	1158,56± 114,72	0,007*	1808,61± 588,75	1959,25± 614,97	0,458
<i>Примечание:</i> * - достоверные различия между группами по t-тесту для связанных случаев, р<0,05; ГБО-гипербарическая оксигенация						

Влияние ГБО на содержание фосфолипазы А2 крови ассоциировано с исходными показателями функциональной активности тромбоцитов.

3.5. Персонализированный подход к назначению гипербарической оксигенации в комплексной терапии стабильной ИБС

Проведение курса ГБО у пациентов с кардиальной коморбидностью требует учета исходного функционального состояния тромбоцитов, что может быть выполнено с применением спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов.

Персонализированный подход к назначению ГБО в комплексной терапии ИБС предполагает оценку исходной тромбогенной активности крови. Для оценки

данных рисков необходим учет параметров, как общее количество тромбоцитов, СОТ и показатели спонтанной агрегации (Рисунок 3.4).

The image shows a web browser window with a form titled "Особенности назначения ГБО" (Features of HBO prescription). The form contains several input fields and dropdown menus:

- "Есть ли антиагрегатная терапия" (Is there antiplatelet therapy): A dropdown menu with "Да" (Yes) selected.
- "Количество препаратов" (Number of drugs): A dropdown menu with "2" selected.
- "Ваш пол" (Your gender): A dropdown menu with "Женский" (Female) selected.
- "Ваш возраст" (Your age): A text input field containing "65".
- "Число тромбоцитов до ГБО" (Number of platelets before HBO): A text input field containing "206".
- "MPV тромбоцитов до ГБО" (MPV of platelets before HBO): A text input field containing "8.55".
- "Показатели спонтанной агрегации до ГБО" (Spontaneous aggregation indicators before HBO): A text input field containing "1.45".

At the bottom of the form is a blue button labeled "Проверить" (Check).

Рисунок 3.4 - Интерфейс разработанной программы для ЭВМ по определению риска развития тромботической активности – опросник

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация, MPV-средний объем тромбоцитов

После ответа на вопросы предоставляется результат о существующем риске тромботических осложнений и необходимости проведения ГБО.

В результате математического подсчёта в программе осуществляется прогноз риска тромботических событий.

У пациентов может быть выявлен высокий риск развития тромботических осложнений, при котором проведение ГБО не рекомендуется (Рисунок 3.5).

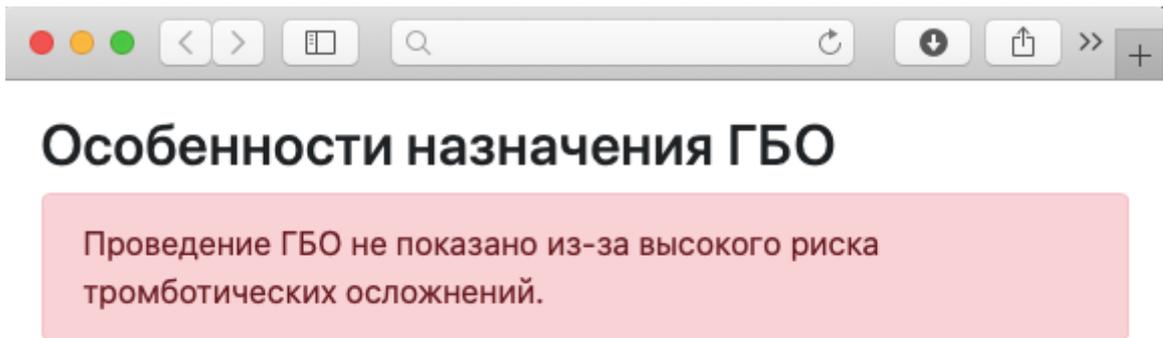


Рисунок 3.5 - Интерфейс разработанной программы для ЭВМ по определению риска развития тромботических осложнений – один из вариантов результата
Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

Второй вариант – низкий риск развития тромботических осложнений. При нём проведение ГБО будет эффективным и позволит улучшить состояние пациентов (Рисунок 3.6).

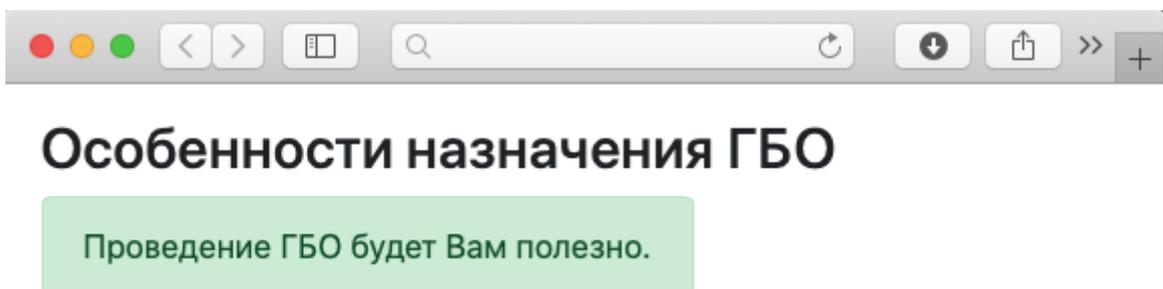


Рисунок 3.6 - Интерфейс разработанной программы для ЭВМ по определению риска развития тромботических осложнений – один из вариантов результата
Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

Выявление групп риска по развитию тромботических осложнений среди пациентов с АГ и ИБС позволит внедрить дифференцированный подход к их терапии. В дальнейшем это будет способствовать улучшению прогноза таких пациентов.

Повышение модуля упругости при проведении ГБО крови у пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом применяемой медикаментозной

терапии свидетельствует о целесообразности применения данного немедикаментозного метода в комплексном лечении ИБС. С целью коррекции агрегационной активности необходимы дальнейшие исследования по изучению механизмов влияния различных по длительности курсов ГБО в коррекции нарушений тромбоцитарного звена гемостаза при кардиальной коморбидности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1

Пациент Б., 63 года. Поступил в клинику с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения I функционального класса. АГ 2 степени, 2 стадии. По показаниям принимает клопидогрел и АСК. Дополнительно было назначено проведение ГБО.

До проведения ГБО:

- Кол-во тромбоцитов – $260 \cdot 10^9$ клеток/л
- MPV – 8,4 фл
- Содержание фосфолипазы А2 – 1459,0 пг/мл
- Модуль Юнга – 0,27 МПа

На Рисунке 3.7 представлено графическое изображение агрегации тромбоцитов до проведения ГБО

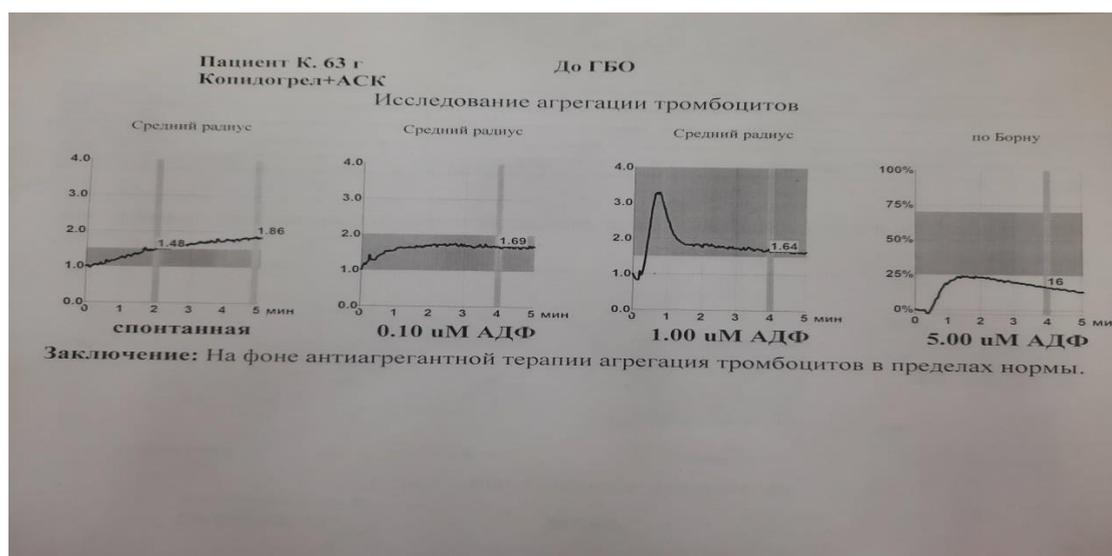


Рисунок 3.7 - Агрегация тромбоцитов у исследуемого пациента до применения ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

На Рисунке 3.8 представлено графическое изображение агрегации тромбоцитов после проведения ГБО

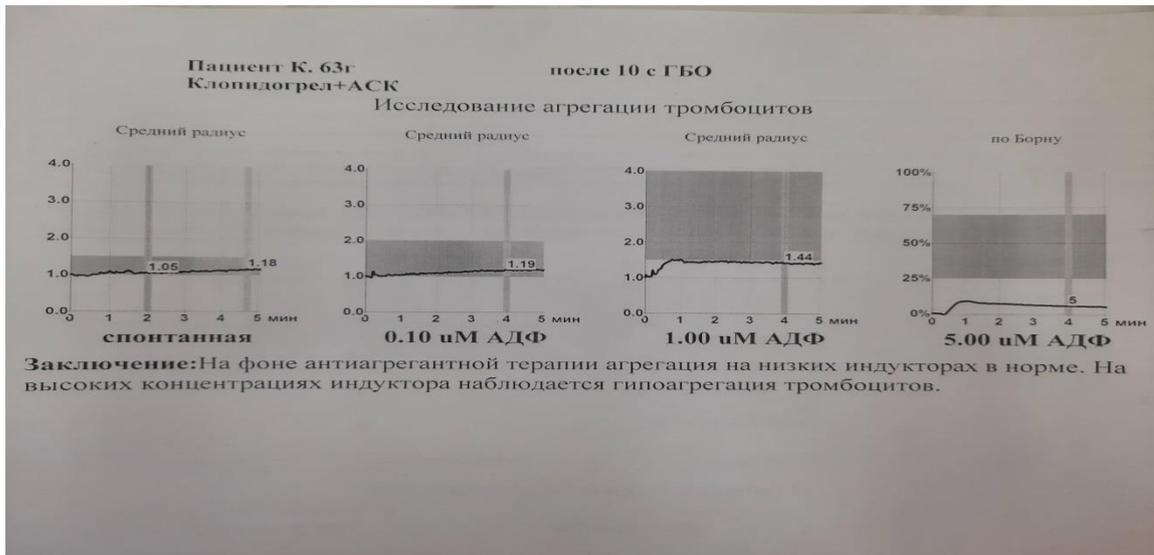


Рисунок 3.8 - Агрегация тромбоцитов у исследуемого пациента после применения ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

На Рисунке 3.9 представлено графическое изображение атомно-силовой микроскопии до проведения ГБО

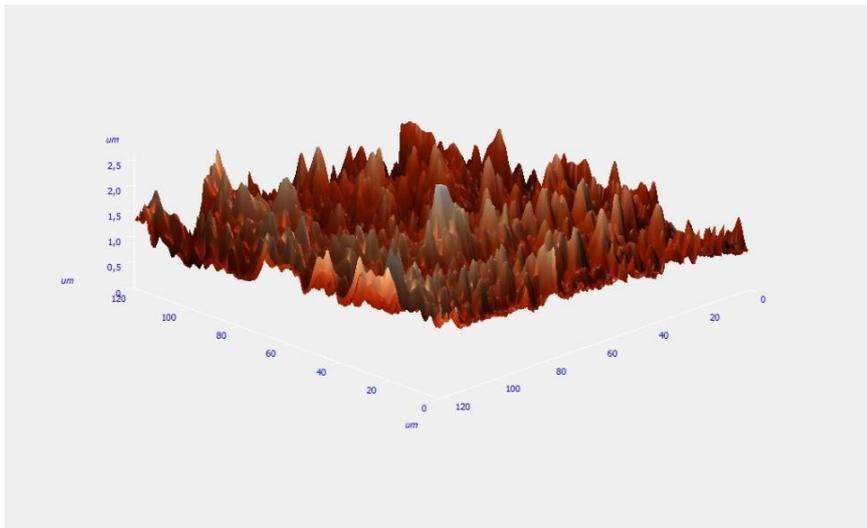


Рисунок 3.9 - Конформация мембран атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120 мкм у пациента до применения ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

После проведения ГБО:

- Кол-во тромбоцитов - $255 \cdot 10^9$ клеток/л
- MPV – 7,9 фл
- Содержание фосфолипазы А2 – 1823,0 пг/мл
- Модуль Юнга – 1,40 МПа

На Рисунке 3.10 представлено графическое изображение атомно-силовой микроскопии после проведения ГБО

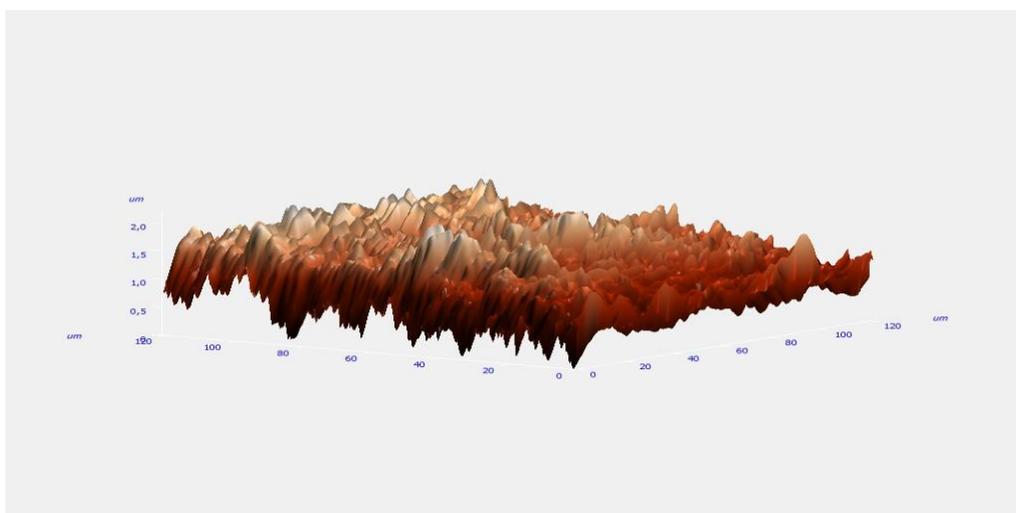


Рисунок - 3.10 Конформация мембран атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120 мкм у пациента после курса ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

Таким образом, у пациента после применения ГБО на фоне двух антиагрегантных препаратов наблюдается снижение агрегационных свойств и изменение конформационных характеристик мембраны.

Пример 2

Пациент П., 52 года. Поступил в клинику с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения I функционального класса. АГ 2 степени, 2 стадии. По показаниям принимает кардиомагнил. Дополнительно было назначено проведение ГБО.

До проведения ГБО:

- Кол-во тромбоцитов – $291 \cdot 10^9$ клеток/л

- MPV – 7,4 фл
- Содержание фосфолипазы A2 – 55,8 пг/мл
- Модуль Юнга – 0,88 МПа

На Рисунке 3.11 представлено графическое изображение агрегации тромбоцитов до проведения ГБО.

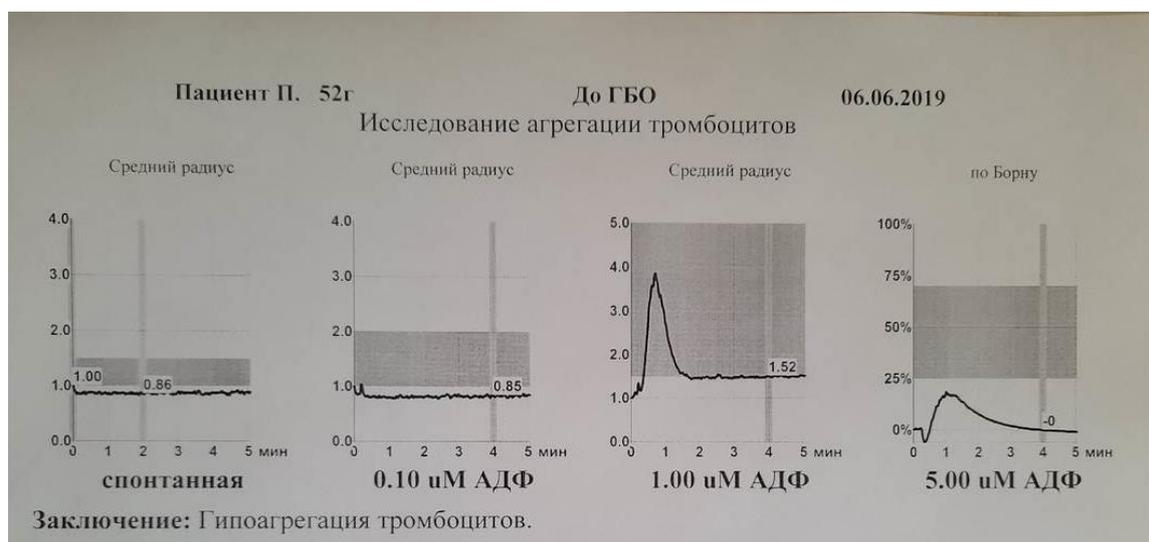


Рисунок 3.11 - Агрегация тромбоцитов у исследуемого пациента в состоянии гиподисфункции (спонтанная и 0,1АДФ индуцированная) до применения ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

После проведения ГБО:

- Кол-во тромбоцитов - $258 \cdot 10^9$ клеток/л
- MPV – 8,1 фл
- Содержание фосфолипазы A2 – 1420,0 пг/мл
- Модуль Юнга – 1,05 МПа

На Рисунке 3.12 представлено графическое изображение агрегации тромбоцитов после проведения ГБО.

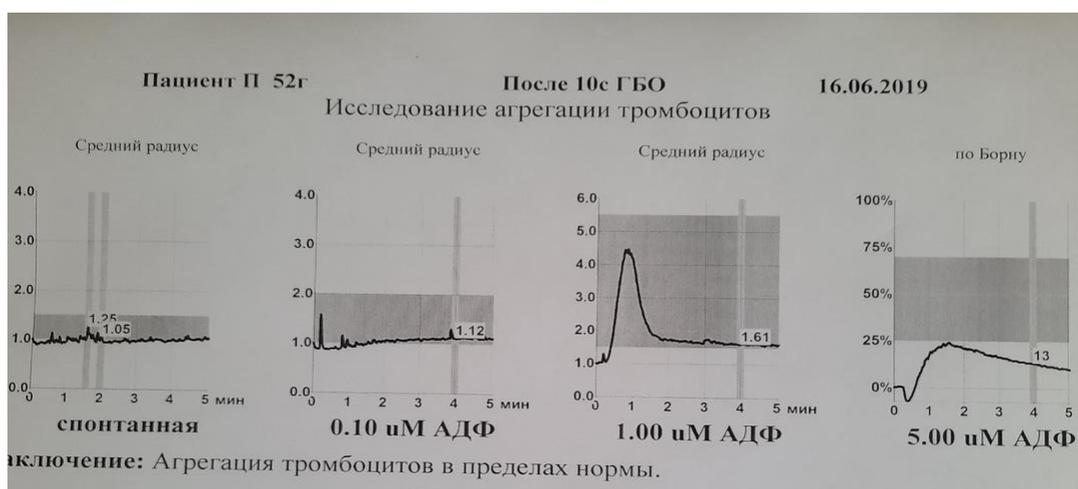


Рисунок 3.12 - Агрегация тромбоцитов у исследуемого пациента в пределах нормы (спонтанная и 0,1АДФ индуцированная) после применения курса ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

На Рисунке 3.13 представлено графическое изображение атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120мкн у пациента при гипоагрегации тромбоцитов до ГБО.

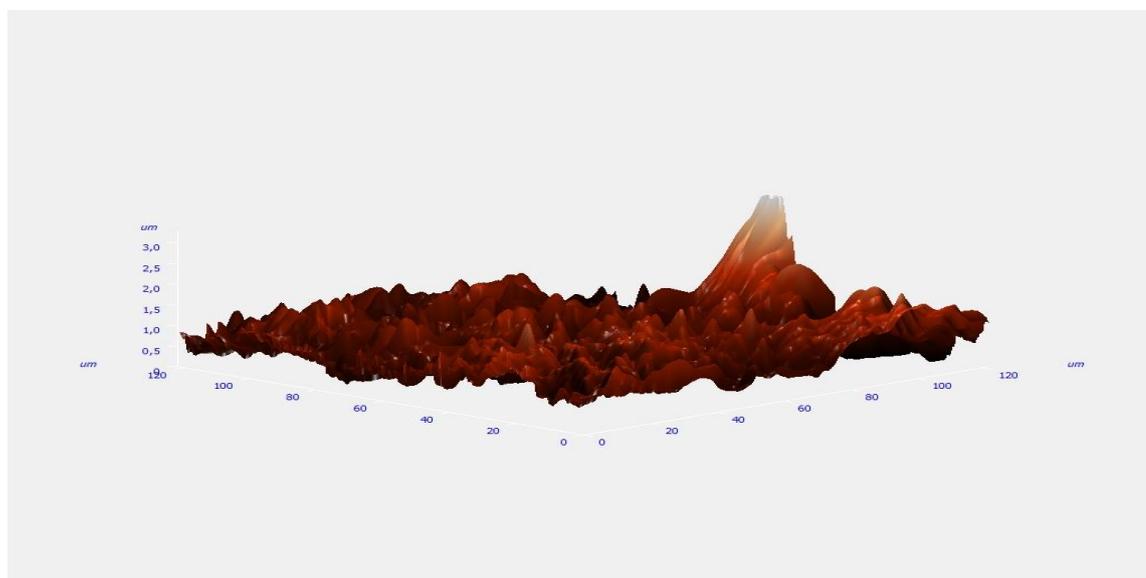


Рисунок 3.13 - Конформация мембран атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120мкн у пациента при гипоагрегации тромбоцитов до ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

На Рисунке 3.14 представлено графическое изображение атомно-силовой микроскопии тромбоцитов после проведения ГБО.

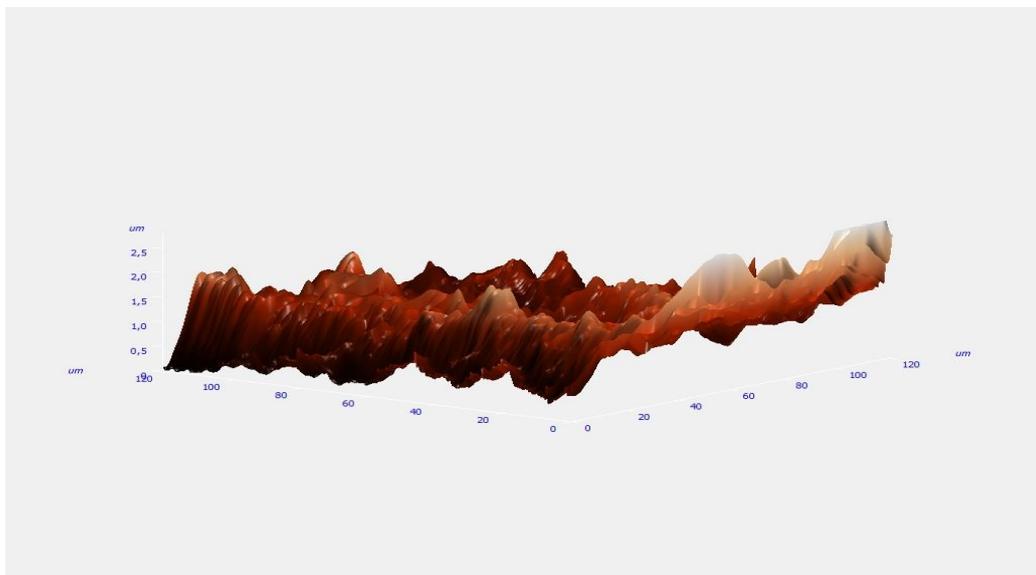


Рисунок 3.14 - Конформация мембран атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120 мкн у пациента с нормальной агрегацией тромбоцитов после курса ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

Таким образом, на фоне приёма одного антиагрегантного препарата и ГБО у пациента нормализуются показатели агрегации и показатели конформации мембраны

Пример 3

Пациент Ф., 56 лет, наблюдался амбулаторно с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения I функционального класса. АГ 2 степени, 2 стадии. Антиагрегантных препаратов не принимает. Дополнительно было назначено проведение ГБО.

До проведения ГБО:

- Кол-во тромбоцитов – $240 \cdot 10^9$ клеток/л
- MPV – 8,0 фл
- Содержание фосфолипазы A2 – 2170,0 пг/мл

- Модуль Юнга – 1,10 МПа

На Рисунке 3.15 представлено графическое изображение агрегации тромбоцитов до проведения ГБО.

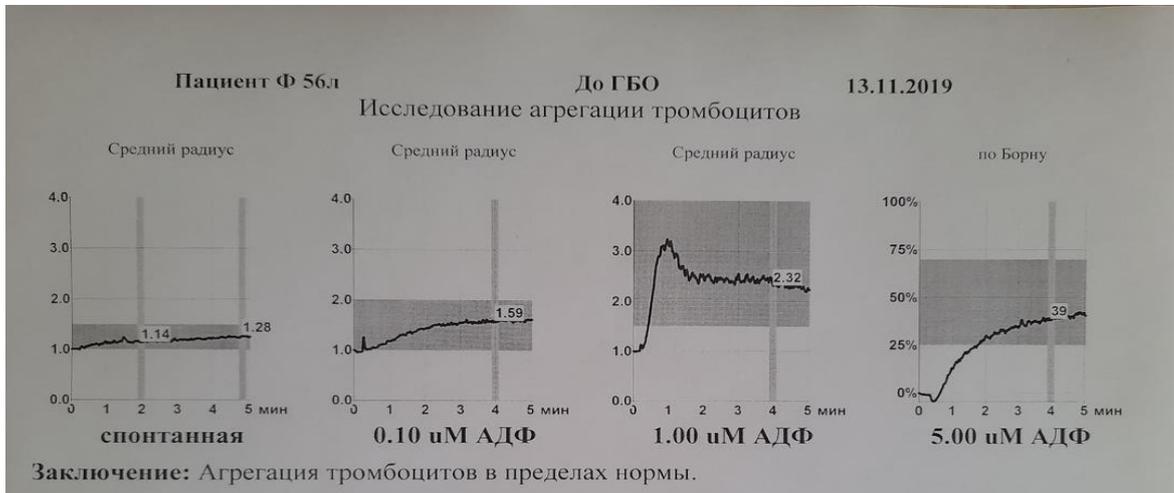


Рисунок 3.15 - Нормоагрегация тромбоцитов у исследуемого пациента до применения ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

На Рисунке 3.16 представлено графическое изображение агрегации тромбоцитов после проведения ГБО.

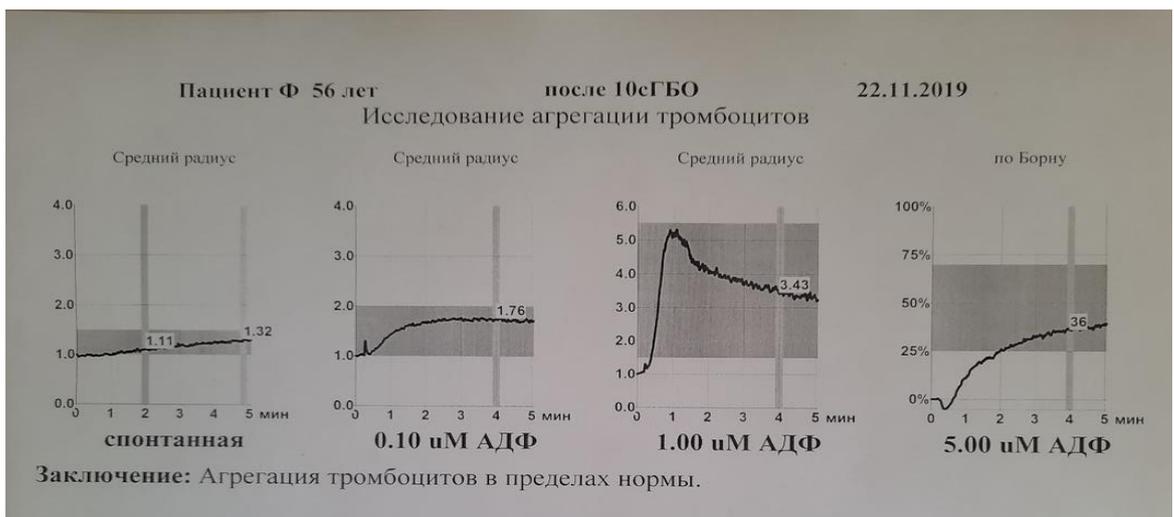


Рисунок 3.16 - Сохранение нормальной агрегации тромбоцитов у исследуемого пациента после применения ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

На Рисунке 3.17 представлено графическое изображение атомно-силовой микроскопии тромбоцитов до проведения ГБО.

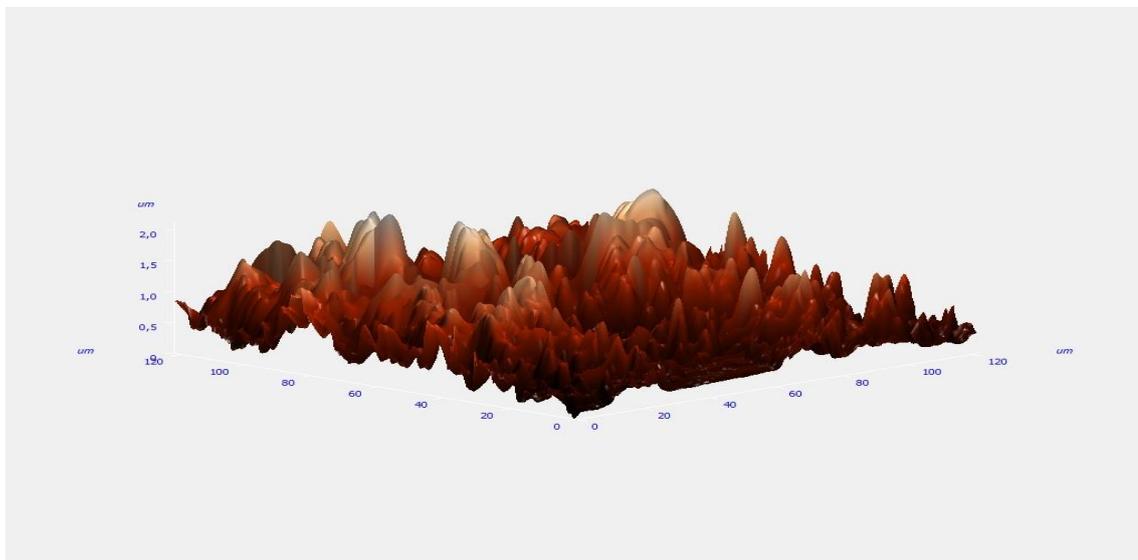


Рисунок 3.17 - Конформация мембран атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120 мкм у пациента с нормальной агрегацией тромбоцитов до ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

После проведения ГБО:

- Кол-во тромбоцитов - $134 \cdot 10^9$ клеток/л
- MPV – 7,5 фл
- Содержание фосфолипазы A2 – 1970,0 пг/мл
- Модуль Юнга – 1,44 МПа

На Рисунке 3.18 представлено графическое изображение атомно-силовой микроскопии тромбоцитов после проведения ГБО.

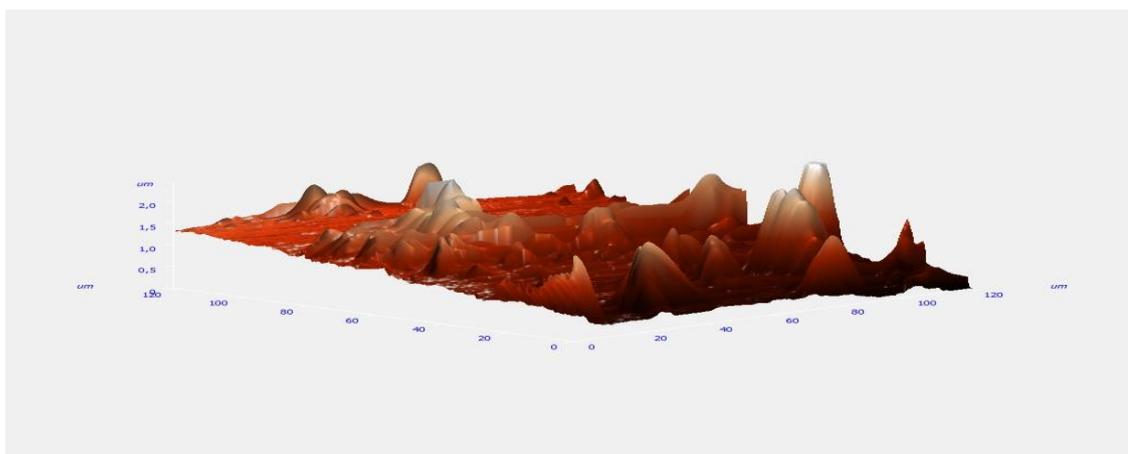


Рисунок 3.18 - Конформация мембран атомно-силовой микроскопии тромбоцитов 120x120 мкм у пациента с нормальной агрегацией тромбоцитов после применения курса ГБО

Примечание: ГБО-гипербарическая оксигенация

Без приёма антиагрегантного препарата на фоне применения ГБО у пациента с исходной нормальной агрегацией активных изменений в агрегационной способности не выявлено, а конформационные изменения мембраны являются ярко выраженными.

Таким образом, у пациентов с сочетанием стабильной ИБС и АГ проведение 10-дневного курса ГБО не влияет на морфометрические показатели тромбоцитов. Гендерная оценка морфометрических показателей тромбоцитов так же не выявила достоверного влияния проведения курса ГБО

После проведения курса ГБО у пациентов с коморбидной кардиальной патологией, принимавших антиагреганты, отмечалось повышение жесткости клеточной мембраны тромбоцитов и снижение эластических свойств. Гендерная оценка ультраструктурных изменений мембраны тромбоцитов у пациентов с коморбидной кардиальной патологией на фоне курса ГБО и антиагрегантной терапии выявила повышение жесткости мембраны тромбоцитов только у пациенток женского пола.

У пациентов, не принимавших антиагреганты, и тех, кто получал один антиагрегант, 10-дневный курс ГБО не сопровождался достоверными изменениями эластичности мембраны. У лиц на двойной антиагрегантной

терапии, напротив, наблюдалось достоверное увеличение жесткости клеточной мембраны.

Исследование спонтанной и индуцированной агрегации у пациентов с кардиальной коморбидностью в зависимости от принимаемой медикаментозной терапии показало, что 10-дневный курс ГБО у пациентов, не принимающих антиагреганты, сопровождался увеличением активности спонтанной агрегации тромбоцитов.

Влияние ГБО на агрегационную активность тромбоцитов и содержание фосфолипазы А2 крови ассоциировано с антиагрегантной терапией и зависит от исходных показателей функциональной активности тромбоцитов. У пациентов с исходной нормаагрегацией, получавших антиагрегантную терапию, обнаружено достоверное повышение активности сывороточной ФЛА2 в отличие от пациентов без медикаментозной терапии. Проведение ГБО при исходной гиперагрегации тромбоцитов в основной группе пациентов, характеризовалось достоверным снижением концентрации уровня ФЛА2 в сыворотке в отличие от группы сравнения, где отмечалась тенденция к ее повышению. В ходе исследования выявлены гендерные различия по фосфолипазной активности на фоне ГБО в виде достоверного снижения ФЛА2 у женщин, принимавших антиагрегантную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на широкое применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, остается недостаточно изученным терапевтический эффект на тромбоцитарное звено гемостаза [143]. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей патогенетических механизмов изменений функциональной активности тромбоцитов при воздействии гипербарической оксигенации у пациентов с кардиальной коморбидностью.

В качестве гипотезы исследования рассматривалось предположение, что при стабильной ИБС гипербарический кислород вызывает структурно-функциональные изменения тромбоцитов, сопряженные с агрегационной активностью.

Для проверки вышеназванной гипотезы нами в период с 2017 по 2021 гг. на базе ГУЗ УОКГВВ г. Ульяновска было проведено исследование, включившее в себя 100 пациентов с кардиальной коморбидностью, находившихся на стационарном лечении и получивших курс ГБО. Все пациенты были подразделены на подгруппы в зависимости от особенностей медикаментозной терапии.

В основную группу вошли 70 пациентов, которые получали стандартную терапию при ИБС и АГ (β -блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиагреганты (препарат ацетилсалициловой кислоты, АСК)) и 10-дневный курс ГБО. Основная группа в зависимости от количества антиагрегантных препаратов была поделена на 2 подгруппы:

- Подгруппа А – 45 пациентов, получавших 1 антиагрегант (препарат АСК)
- Подгруппа В – 25 пациентов, получавших комбинированную антиагрегантную терапию 2-мя препаратами (клопидогрел+АСК).

Группу сравнения (30 чел) составили пациенты с низкой приверженностью к применению антиагрегантов, которые самостоятельно прекратили прием АСК в последний месяц перед исследованием, но продолжали получать базисную терапию, а так же 10-дневный курс ГБО.

По полу и возрасту исследуемые группы были сопоставимыми, что позволило проводить их дальнейшее сравнение.

На первом этапе была проведена оценка структурно-функциональных характеристик тромбоцитов исследуемых пациентов. В результате было выявлено, что у пациентов с коморбидной кардиальной патологией проведение курса ГБО не влияет на число тромбоцитов вне зависимости от принимаемой антиагрегантной терапии и пола пациентов. Было установлено, что проведение ГБО, как самостоятельно, так и в комбинации с антиагрегантной терапией, не сопровождается изменениями среднего объема тромбоцитов.

Изучение ультраструктурных изменений мембраны тромбоцитов у пациентов до курса ГБО не выявило достоверных различий между исследуемыми в зависимости от наличия или отсутствия антиагрегантной терапии.

После проведения курса ГБО у пациентов, принимавших антиагреганты, отмечалось повышение модуля упругости Юнга с $0,81 \pm 0,22$ Мпа до $1,39 \pm 0,28$ Мпа ($p=0,019$), что свидетельствует о снижении эластических свойств мембраны. В группе сравнения проведение ГБО не влияло на величину модуля Юнга.

Вероятно, различная реакция мембраны тромбоцитов на проведение ГБО обусловлена различной интенсивностью свободно-радикального окисления. При усилении данных процессов во время курса оксигенотерапии увеличивается активность ФЛА2, которая является мощным катализатором влияния свободно-радикальных процессов на компоненты биомембраны липидной природы и агрегацию тромбоцитов [67]. Известно, что накопление активных форм кислорода, вызывая окислительную модификацию белковых липидных молекул, нарушает структуру мембраны клетки. Мембранно-патологические процессы, в частности активация перекисного окисления липидов в клетках, в конечном итоге

приводят к нарушению их целостности, что проявляется в их функциональной несостоятельности [22].

Эффект ГБО достигается за счет значительного увеличения градиента диффузии, по которому кислород перемещается из крови в миоцит. Повышение биодоступности кислорода может также улучшить результат лечения за счет восстановления тканей. Было показано, что кислород увеличивает экспрессию антиоксидантных ферментов как в тканях, так и в плазме крови за счет увеличения уровня глутатиона [165], чтобы снизить степень перекисного окисления липидов [168] и предотвратить активацию нейтрофилов в ответ на повреждение эндотелия, таким образом модифицируя ишемически реперфузионное повреждение [131].

При этом нами были выявлены гендерные особенности. У женщин, принимающих антиагреганты, проведение 10-дневного курса ГБО сопровождалось повышением жесткости мембраны тромбоцитов с $0,79 \pm 0,42$ МПа до $1,40 \pm 0,21$ МПа ($p=0,043$), в то время как у мужчин подобный эффект не отмечался.

Дополнительно было оценено влияние вариантов медикаментозной терапии на эффекты ГБО. Стоит отметить, что вопрос взаимодействия антиагрегантной терапии и ГБО уже рассматривался другими авторами. В частности, в работе А. Howard и соавт. изучался риск кровотечения из барабанной перепонки во время лечения гипербарическим кислородом у пациентов с или без лечения антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами. В результате было отмечено, что антитромбоцитарные и/или антикоагулянтные препараты не влияли на риск данного осложнения, однако вероятность возникновения данной баротравмы была ассоциирована с полом и возрастом: чаще среди пожилых пациентов и женщин по сравнению с более молодыми пациентами и мужчинами [119].

Работ, изучавших влияние медикаментозного фона на эффекты ГБО у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ нами не обнаружено.

Вид антиагрегантной терапии в сочетании с курсом ГБО показал, что число

тромбоцитов и их средний объем не зависят от принимаемой медикаментозной терапии. В тоже время выявлен мембранотропный эффект гипербарической оксигенации у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, находящихся на двойной антиагрегантной терапии.

У пациентов, получавших двойную антиагрегантную терапию наблюдалось достоверное увеличение модуля Юнга с $0,66 \pm 0,10$ Мпа до $1,55 \pm 0,21$ Мпа ($p=0,004$), что свидетельствует о снижении эластичности клеточной мембраны, вероятно, обусловленном структурными изменениями тромбоцитов у подвергнутых стентированию пациентов.

В нашей работе различный эффект ГБО в зависимости от принимаемой терапии обусловлен тем, что на начальных этапах инициации и амплификации фибриногена специфический антиагрегантный эффект блокаторов ЦОГ-1 и АДФ-рецепторов сопровождается усилением активности тромбина и увеличением скорости гиперкоагуляции на этапах пропагации и латеральной сборки фибрина. Блокатор фосфодиэстеразы в меньшей степени влияет на изменение активности тромбина на этапах фибриногена, обеспечивая хронометрическую и структурную гипокоагуляцию по сравнению с блокатором ЦОГ-1 и АДФ-рецепторами [59].

В динамике так же была оценена агрегационная способность тромбоцитов благодаря использованию различных концентраций АДФ. Нами было отмечено, что влияние ГБО на агрегационную активность тромбоцитов и содержание ФЛА2 зависит от применяемой антиагрегантной терапии и исходных показателей функциональной активности тромбоцитов.

Исследование спонтанной и индуцированной агрегации у пациентов с кардиальной коморбидностью в зависимости от принимаемой медикаментозной терапии показало, что 10-дневный курс ГБО у пациентов, не принимающих антиагреганты, сопровождался увеличением активности спонтанной агрегации тромбоцитов.

При изучении ФЛА2 у пациентов с исходной нормаагрегацией, получавших антиагрегантную терапию, после сеансов гипербарии установлено достоверное

повышение активности сывороточной ФЛА2 в отличие от пациентов без антиагрегантов. Сравнительная оценка содержания фермента ФЛА2 у пациентов с гиперагрегацией тромбоцитов до и после проведения ГБО продемонстрировала достоверное снижение его концентрации в сыворотке в отличие от группы пациентов, не получавших антиагреганты. В ходе исследования так же выявлены гендерные различия по фосфолипазной активности на фоне ГБО, в частности у женщин, получавших антиагрегантную терапию, отмечалось достоверное снижение концентрации ФЛА2.

Связь гипероксии с метаболической активностью фермента ФЛА2 тромбоцитов является основанием к лечебному применению гипербарии при кардиальной патологии, особенно у пациентов с нормо- и гиперагрегацией. Фосфолипаза группы ПА, содержится в секреторных гранулах тромбоцитов, концентрация которой значительно увеличивается в местах воспаления [12]. Известно, что конечным продуктом метаболизма арахидоновой кислоты, в синтезе которого участвует ФЛА2, является - простагландин. Он образуется в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции при воздействии напряжения сдвига, гипоксии, а также некоторых медиаторов [17]. Под действием фермента ФЛА2 высвобождаются продукты распада арахидоновой кислоты фосфолипидов клеточных мембран, к этим продуктам имеются множество рецепторов способных увеличивать или уменьшать агрегацию тромбоцитов [4]. Доказано, что фосфолипазы А2 играют важнейшую роль в патогенезе ишемии миокарда, они связаны с деградацией мембранных фосфолипидов и повреждением клеток, что приводит к электрофизиологической дисфункции и некрозу миокарда или апоптозу во время ишемии-реперфузии миокарда. Липидные медиаторы, продуцируемые ФЛА2, вызывают дальнейшее повреждение и гибель миоцитов [7]. Доступная литература свидетельствует о высоком уровне ФЛА2, являющейся предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС [8].

Доказан вклад фермента в участии воспалительных реакциях, он заключается в запуске синтеза медиаторов воспаления. Высвобожденные

полиеновые жирные кислоты, обладают собственной биологической активностью, в том числе усиливают сосудистую проницаемость, вызывают агрегацию тромбоцитов, оказывают вазоактивное действие [13].

Механизм конформационных изменений мембраны тромбоцитов, очевидно, связан с мембранотропностью гипербарического кислорода, который вызывает в мембранах изменения физико-химических свойств, отражающихся конформационными изменениями фосфолипидного слоя с повышением эластичности мембраны [10], что ведет к снижению активности адгезивных рецепторов на поверхности тромбоцитов и секреции биологически активных субстратов, в т.ч. ФЛА2, на фоне депрессии прокоагулянтных гликопротеидов на мембране.

Изменение физико-химических свойств липидной фазы мембран является результатом уменьшения в мембранах общего количества фосфолипидов, фосфоэтаноламина, фосфатидилхолина, поли-ненасыщенных высших жирных кислот в связи с «включением» их в реакции свободнорадикального перекисного окисления липидов (процесс делипидизации мембран) [52].

Основной причиной значительной активации мембраносвязанных, литических и лизосомальных гидролаз при патологии миокарда является усугубление ацидоза в ишемизированных кардиомиоцитах, что способствует накоплению ионизированного кальция в гиалоплазме клеток миокарда. Избыток Ca^{2+} активирует, главным образом, растворимые и мембраносвязанные протеазы, липазы и фосфолипазы. Изменение физико-химического состояния миокарда при ишемии обусловлено так же патогенными изменениями конформации их белковых и липопротеидных молекул [52].

Таким образом, по данным нашей работы, повышение гемостатического потенциала под влиянием гипербарической оксигенации обусловлено не только угнетением активности противосвертывающей системы, но и влиянием на тромбоцитарное звено гемостаза [66]. Соответственно при проведении ГБО необходимо динамическое наблюдение за свертывающей системой крови.

В ходе исследования отмечена целесообразность применения ГБО при

кардиальной коморбидности при нарушениях тромбоцитарного звена гемостаза, как в случаях гипер-, так и гипоагрегации.

Для достижения максимальной эффективности проводимого лечения нами была разработана и зарегистрирована ЭВМ программа для дифференцированного назначения ГБО, позволяющая определять риск развития тромботических осложнений и целесообразность проведения курса ГБО у каждого конкретного пациента.

Попытки прогнозирования успеха ГБО предпринимались и другими авторами. В частности, в работе М. Олей и соавт. (2021) был разработан алгоритм для определения клинической эффективности ГБО на основе таких факторов, как возраст, уровень лейкоцитов и количество тромбоцитов. Однако в данное исследование, в отличие от нашего, вошли пациенты с иными показаниями для проведения ГБО, в частности, лица с диабетической стопой. Кроме того, там не учитывался медикаментозный фон, при котором выполнялся курс ГБО [169].

Предложенная нами программа для ЭВМ отличается от вышеназванной и позволяет прогнозировать риск развития тромботических осложнений при проведении ГБО у пациентов с ИБС и АГ.

На наш взгляд, при назначении ГБО важно не только проводить динамический контроль за показателями крови пациентов, но и изначально осуществлять дифференцированный подход к назначению ГБО у пациентов с ИБС и АГ.

ВЫВОДЫ

1. Проведение 10-дневного курса ГБО на фоне медикаментозной терапии стабильной ИБС, коморбидной с АГ не сопровождается изменениями морфометрических параметров тромбоцитов независимо от пола пациента и характера медикаментозного фона.

2. Гипербарическая оксигенация крови у пациентов со стабильной ИБС, коморбидной с АГ, получающих медикаментозную терапию, не включающую антиагреганты, сопровождается повышением спонтанной агрегации тромбоцитов с $1,14 \pm 0,12$ отн. ед. до $1,33 \pm 0,40$ отн. ед. ($p=0,015$). При исходной гипоагрегации проведение ГБО так же вызывает рост данного показателя с $0,94 \pm 0,06$ отн. ед. до $1,12 \pm 0,02$ ($p=0,005$) соответственно.

3. Гендерные различия конформационных изменений мембраны тромбоцитов при действии гипербарического кислорода на фоне антиагрегантов у пациентов со стабильной ИБС, коморбидной с АГ, характеризуется снижением эластичности мембраны в виде повышения модуля Юнга с $0,79 \pm 0,42$ Мпа до $1,40 \pm 0,21$ Мпа ($p=0,043$) у женщин, и отсутствием достоверных различий у мужчин - $1,06 \pm 0,17$ Мпа и $1,38 \pm 0,38$ Мпа ($p=0,364$).

4. Влияние ГБО на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов со стабильной ИБС, коморбидной с АГ, на фоне медикаментозной терапии сопровождалось повышением концентрации ФЛА2 при исходно нормальной активности спонтанной агрегации тромбоцитов (с $1574,37 \pm 526,43$ пг/мл до $1819,16 \pm 283,26$ пг/мл ($p=0,047$)) и снижением показателя при исходной гиперагрегации с $1908,78 \pm 363,25$ до $1158,56 \pm 114,72$ пг/мл ($p=0,007$). К гендерным особенностям эффекта гипербарического кислорода на фоне антиагрегантной терапии относится достоверное снижение активности ФЛА2 с $1986,22 \pm 499,83$ пг/мл до $1210,44 \pm 298,87$ пг/мл ($p=0,017$) у женщин, в то время как у мужчин подобные изменения не обнаружены ($p>0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения риска тромботических осложнений у пациентов со стабильной ИБС, коморбидной с АГ, рекомендуется определение риска развития тромботических осложнений с использованием программы ЭВМ учитывающей активность спонтанной агрегации тромбоцитов и половозрастные характеристики пациента.

2. При оценке вклада ГБО в антиагрегантный эффект базисной медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС, коморбидной с АГ, необходимо учитывать особенности влияния гипербарического кислорода на спонтанную агрегацию тромбоцитов в виде снижения активности у пациентов, не принимающих в составе базисной медикаментозной терапии антиагреганты, и ее повышение при гипоагрегации тромбоцитов.

Перспективы дальнейших исследований предусматривают изучение диагностического и прогностического значения активности спонтанной агрегации и ее связи с конформационными изменениями мембраны тромбоцитов с оценкой рецепторного аппарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №2. – С. 229–238.
2. Агрегация тромбоцитов и цитокиновый статус у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Рузов, Л. Г. Комарова, М. В. Крестьянинов [и др.] // Терапевт. – 2014. – № 9. – С. 4-11.
3. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты / С. А. Бойцов, С. С. Якушин, С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 4-14.
4. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики: динамика функциональной активности тромбоцитов / Л. И. Малинова, Н. В. Фурман, П. В. Долотовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 82-88.
5. Бабичев, А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза / А. В. Бабичев // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122-127.
6. Байдин, С. А. Руководство по гипербарической медицине / Под ред. С. А. Байдина, А. Б. Граменицкого, Б. А. Рубинчика // М. Медицина, 2008. — 560 с.
7. Бакунович, А. В. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов / А. В. Бакунович, К. Я. Буланова, Л. М. Лобанок // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 4. – С. 40-51.
8. Белогубов, П.В. Алкогольиндуцированное ремоделирование миокарда у лиц молодого возраста (экспериментально-клиническое исследование)/ П. В. Белогубов // Автореф. дисс. канд. мед. наук – Саранск, 2022. – 25с.
9. Берковский, А. Л. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной

функции тромбоцитов/ А. Л. Берковский // Москва, 2012. – 22с.

10. Влияние гипербарической оксигенации на эластические свойства мембраны тромбоцитов при их спонтанной агрегации у пациентов с кардиальной коморбидностью / В. И. Рузов, Э. Н. Алтынбаева, М. Н. Горячая [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95, № 4. – С. 4-9.

11. Влияние гипербарической оксигенации на электрофизиологические свойства миокарда / В. И. Рузов, А. М. Воробьев, Э. Н. Алтынбаева [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 16-22.

12. Возможности коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами / Н. А. Мазур, А. А. Ломоносова, Е. А. Золозова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 74-78.

13. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови: методические рекомендации. - Минздравсоцразвития РФ, 2007.-15с.

14. Гемодинамические эффекты ГБО при некоторых урологических заболеваниях / И. С. Шорманов, К. В. Костюченко, М. М. Ворчалов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-2. – С. 393-396.

15. Датиева, А. Ю. Распространенность артериальной гипертензии в Республике Северная Осетия - Алания как основного фактора риска ишемической болезни сердца / А. Ю. Датиева, З. Т. Астахова, З. З. Дзукаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 2(157). – С. 61-63.

16. Демографический ежегодник России. Стат. сб. / Росстат. – М., 2015. – 263 с.

17. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. Б. Корякина, Ю. И. Пивоваров, Т. Е. Курильская [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 2-1(90). – С. 165-170.

18. Доценко, Э. А. Современная роль гипербарической оксигенации в

терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Э. А. Доценко, Д. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. — 2010. — № 3 (25) — С. 59.

19. Доценко, Э. А. Частота повторного инфаркта миокарда и двухлетняя выживаемость больных острым инфарктом миокарда при применении гипербарической оксигенации / Э. А. Доценко, Д. П. Саливончик // Медицинская панорама. — 2006. — № 11. — С. 46–49.

20. Еникеева, Д. А. Фармакологическая регуляция агрегации тромбоцитов: антиагреганты, устраняющие действие тромбоксана А₂ и аденозиндифосфата / Д. А. Еникеева, Н. Г. Бондарчук // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2019. — Т. 82, № 11. — С. 36-44.

21. Захарова, Н. О. Оценка агрегации тромбоцитов и коагуляционного гемостаза у больных пожилого и старческого возраста при лечении ишемической болезни сердца немедикаментозными методами / Н. О. Захарова, О. В. Куркина // Успехи геронтологии. — 2008. — Т. 21, № 2. — С. 306-310.

22. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова // Москва: Наука/Интерпериодика, 2001. — 343 с.

23. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / А. М. Шилов, А. С. Авшалумов, Е. Н. Синицина [и др.] // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 200-204.

24. Изучение особенностей суточного профиля артериального давления у больных, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца / И. Н. Васильева, М. А. Осадчук, Н. П. Коржанков [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. — 2017. — № 3. — С. 54-55.

25. Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении? / Н. В. Ломакин, А. Б. Сумароков, Ю. В. Доценко [и др.] // Атеротромбоз. — 2017. — № 2. — С. 70-78.

26. Исмаилова, Х. З. Актуальные вопросы коморбидной патологии в терапии / Х. З. Исмаилова, Н. У. Чамсутдинов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2015. — № 4 (17). — С. 82-86.

27. Исследование вязко-эластических свойств цитоплазматической мембраны лимфоцитов крови человека методом атомно-силовой микроскопии / О. В. Столбовская, Р. М. Хайруллин, Т. К. Куликова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4-5. – С. 1149-1152.

28. Кардиальная коморбидность среди амбулаторных больных. сравнительное регистровое исследование в городе Рязани / А. А. Низов, Е. И. Сучкова, О. В. Дашкевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 22-23.

29. Карпухин, С. Д. Атомно-силовая микроскопия. Учебно-методическое пособие/ С. Д. Карпухин, Ю. А. Быков // Москва. Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2012. – 125 с.

30. Кизилова, Н.С. Клинико-лабораторная диагностика системы гемостаза, принципы и схемы исследования / Н. С. Кизилова // Новосибирск, 2007. – 75 с.

31. Клементе Апумайта, Х. М. Воздействие озono- и гипербаротерапии на показатели гемостаза, иммунитета, перекисного окисления липидов у беременных с субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью / Х. М. Клементе Апумайта, Г. О. Гречканев // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 10(75). – С. 141-145.

32. Клинико-эпидемиологические аспекты распространенности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди населения (по материалам регионального исследования "РЕЛИФ") (сообщение 1) / Б. Б. Фишман, А. И. Хорошевская, И. В. Прозорова [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 56-60.

33. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации по артериальной гипертензии у взрослых. 2020 // [Электронный ресурс] URL : https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf (Дата обращения 01.11.2021)

34. Клинические рекомендации по стабильной ишемической болезни

сердца. 2020 // [Электронный ресурс] URL : https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf (Дата обращения 01.11.2021)

35. Коагуляционный гемостаз и фибринолиз у больных старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией / С. С. Османова, Л. В. Польская, О. Ю. Шурыгина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20, №2. – С.83-86.

36. Кобалава, Ж. Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: Текст, контекст и размышления / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, С.В. Виллевалде // Кардиология. – 2008. – № 2. – С.72-87.

37. Ковальчук, П. Н. Озонотерапия в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / П. Н. Ковальчук, Л. С. Ковальчук // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 37-38.

38. Колчина, Е. Я. Окислительный стресс и модулирующее действие гипербарической оксигенации на повреждение / Е. Я. Колчина, В. В. Родионов // В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием. – 2017. – С. 1319-1320.

39. Комаров, А. Л. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты / А. Л. Комаров, Е. П. Панченко // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 119, №3. – С. 25-33.

40. Комарова, Л. Г. Клинико-патогенетическая оценка тромбоцитарно-цитокинового статуса пациентов при стабильной ИБС, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна / Л.Г. Комарова // Автореф. дисс. канд. мед. наук – Ульяновск, 2020. – 25с.

41. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров / О. Л. Барбараш, В. Ю. Семенов, И. В. Самородская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 6-13.

42. Кузнецова, Л. С. Динамика показателей скелетного гомеостаза у травматологических больных в условиях применения ГБО / Л.С. Кузнецова, С.Н. Лунева, Ю.М. Сысенко // Гений ортопедии. – 2003. – №4. – С. 88–91.

43. Кухаренко, Л.В. Атомно-силовая микроскопия в диагностике атеротромбоза и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ИБС / Л. В. Кухаренко, Е. С. Дрозд, С. А. Чижик // В книге: Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем. Материалы Международной научной конференции; Тринадцатый съезд Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков. Ответственный редактор И.Д. Волоотовский. – 2018. – С. 159.

44. Лишневская, В. Ю. Роль дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС старших возрастных групп / В. Ю. Лишневская // Укр. терапевтический журнал. – 2004. – №1. – С. 98-103.

45. Мазуров, А. В. Лабораторные методы оценки функциональной активности тромбоцитов и их клиническое значение / А. В. Мазуров, А. А. Мельник // Здоровье Украины 21 века. – 2016. – №3 (376). – С. 4.

46. Мазуров, А. В. Оборот тромбоцитов и атеротромбоз / А. В. Мазуров // Атеротромбоз. – 2017. – №2. – С. 131-141.

47. Мазуров, А. В. Физиология и патология тромбоцитов -М.:Литтера, 2011. – 480с.

48. Макаревич, П. И. Разработка метода комбинированной генной терапии ишемических заболеваний с использованием плазмидных конструкций с генами VEGF165 и HGF человека: диссертация ... кандидата медицинских наук: 03.01.04, 14.01.05 / П.И. Макаревич // Москва, 2015. – 171 с.

49. Максимов, С. А. Связь сочетания курения и употребления алкоголя с ишемической болезнью сердца и ее факторами риска (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С. А. Максимов, Д. П. Цыганкова, Г. В. Артамонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. № 3. – С. 59-64.

50. Медведев, И. Н. Способность основных форменных элементов крови

к агрегации у телят в фазу молочного питания / И. Н. Медведев, Т. И. Глаголева // Зоотехния. – 2015. – №7. – С.23–24.

51. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию / В. И. Козловский, О. М. Ковтун, О. П. Сероухова [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 79-91.

52. Мусаев, А. Т. Изменения фосфолипидного спектра клеточных мембран при кардиоваскулярных заболеваниях / А. Т. Мусаев, А. С. Сатбаева, А. А. Мусаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 4. – С. 55-61.

53. Мусихина, Н.А. Особенности дисфункции эндотелия и variability ритма сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца / Н. А. Мусихина, Л. И. Гапон, Т. И. Петелина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 414-424.

54. Нагаева, Г. А. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования РОКСИМ-УЗ) / Г. А. Нагаева, Р. Ш. Мамутов // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 48-56.

55. Нестабильная стенокардия: тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, протеин С и другие факторы фибринолитической системы крови / Д. А. Затейщиков, О. В. Аверков, Н.А. Грацианский [и др.] // Кардиология. – 1991. – №4. – С. 36-39.

56. Никифорова, Т. И. Инновационные комплексные программы для пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ишемической болезнью сердца / Т. И. Никифорова, Л. Г. Агасаров, О. Д. Лебедева // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 2. – С. 44-50.

57. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5-10.

58. Осолок, Л. Н. Основные механизмы повреждения клеток / Л. Н.

Осколок // Москва, 2016. – 55 с.

59. Особенности фармакодинамики антиагрегантов в коррекции тромботических осложнений при политравме / М. А. Соловьев, В. В. Удут, И. И. Тютрин [и др.] // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 1. – С. 96-102.

60. Оценка эффективности метаболической терапии в комплексном лечении ишемической болезни сердца / А.Х. Абдуллаев, Б.А. Аляви, Ж.К. Узоков [и др.] // Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования. – материалы Международной научно-практической конференции. – Курск, 2020. – 322 с.

61. Пантелеев, М. Тромбоциты и гемостаз / М. Пантелеев, А. Свешникова // Онкогематология. – 2014. – №2. – С. 65-73.

62. Петровский, Б.В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система / Б. В. Петровский, С. Н. Ефуни, Е. А. Демуров // М. Наука, 1987. – 326 с.

63. Полохов, Д. М. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза / Д. М. Полохов, М. А. Пантелеев // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2016. – Т.2, № 2. – С. 270-291.

64. Попова, Е. К. Частота артериальной гипертензии в группе больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста, проживающих в условиях крайнего севера / Е. К. Попова, Н. С. Архипова, М. И. Томский // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 132, № 1. – С. 73-76.

65. Применение гипербарической оксигенации в комплексной медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца после резекции аневризмы брюшного отдела аорты. / А. М. Щегольков, В. Е. Юдин, В. В. Климко [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2016. – № 4 (74). – С. 52-60.

66. Пучиньян, Н. Ф. Распространенность и клиническое значение резистентности к антиагрегантам у больных ИБС : дис. ... канд. мед. наук :

14.01.05 / Пучиньян Никита Филиппович. – М., 2011. – 181 с.

67. Пьянов, М.В. Роль оксидативного стресса в нарушении функционально-метаболического состояния форменных элементов крови при эндотоксикозе : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.03 / Пьянов Максим Владимирович – М., 2011. – 10 с.

68. Региональные особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца с учетом гендерных и возрастных различий / А. А. Хрипунова, И. Г. Хрипунова, Л. Л. Максименко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 54.

69. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию / Б. Г. Алекян, С. А. Абугов, Д. А. Андреев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 679-687.

70. Савченко, А.П., Медведев И.Н. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза / А. П. Савченко, И. Н. Медведев // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10. – С. 28-30.

71. Саливончик, Д. П. Немедикаментозная терапия ИБС: роль и место гипербарической оксигенации (обзор литературы) / Д. П. Саливончик // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1(31). – С. 27-36.

72. Соколов, Е. И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / Е. И. Соколов, Т. И. Гришина, С. Р. Штин // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 3. – С. 25-30.

73. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, А. Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2015. – №4. – С. 44-51.

74. Старосельская, А. Н. Влияние гипербарической оксигенации на систему гемостаза / А. Н. Старосельская, В. Н. Романовская, Л. П. Жаворонков // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – № 12-1. – С. 35-36.

75. Столбовская, О. В. Изучение воздействия светодиодного излучения на структурно-функциональное состояние цитоплазматической мембраны эритроцитов крови человека методом атомно-силовой микроскопии *in vitro* / О. В. Столбовская, Р. М. Хайруллин // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 220-223.

76. Сумин, А. Н. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А. Н. Сумин, Е. В. Корок, А. В. Щеглова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 622-629.

77. Сывороточная концентрация фосфолипазы А2 и агрегация тромбоцитов при гипербарической оксигенотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Рузов, М. Н. Горячая, Э. Н. Алтынбаева [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98, № 5. – С. 32-39.

78. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор) / Л. И. Малинова, Н. В. Фурман, П. В. Долотовская [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 813-817.

79. Уклистая, Т. А. Некоторые особенности оксидативного стресса при коморбидной патологии. Тенденции развития современного естествознания и технических наук / Т. А. Уклистая, Р. А. Фалчари, Т. В. Прокофьева // Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. В 2-х частях. Под общей редакцией Е.П. Ткачевой. – 2017. – С. 153-156.

80. Федорук, А. С. Защитное воздействие а-токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии / А. С. Федорук, А. И. Гоженко, Ю.Е. Роговый // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1998. – №4. – С. 35-38.

81. Филиппов, Е. В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью

сердца/ Е. В. Филиппов // Медицинский совет. – 2019. – № 5. – С. 64-67.

82. Халлиулин, А. В. Процессы метаболизма и механизмы регуляции активности тромбоцитов (обзор литературы) / А. В. Халиулин, О. А. Гусякова, А. В. Козлов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 164-169.

83. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – №16(1). – С. 6-31.

84. Чеснокова, Н. П. Лекция 13 молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – № 2. – С. 60-63.

85. Шабалина, М. В. Укутанные тромбоциты – новые возможности лабораторной диагностики нарушений тромбообразования / М. В. Шабалина, М. М. Костырева, М. М. Танащян // Технологии. – 2015. – №3. – С. 56-59.

86. Шалыгин, Л. Д. Применение гипербарической оксигенации и нормобарической гипоксической терапии в комплексном лечении больных нейроциркуляторной астенией по смешанному типу / Л. Д. Шалыгин, Г. В. Дмитриев, В. Ю. Ханалиев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 59-64.

87. Щуковский, В. В. Особенности почасовой реакции системы гемостаза на фоне применения гипербарической оксигенации у больных с осложненной травмой шейного отдела / В. В. Щуковский, В. Ю. Ульянов, С. П. Бажанов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 82-87.

88. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации - важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 6. – С. 5-11.

89. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // J. Hypertens. – 2020. – Vol. 38(6). – P. 982-1004.

90. A preliminary study in the alterations of mitochondrial respiration in

patients with carbon monoxide poisoning measured in blood cells / D. H. Jang, M. Kelly, K. Hardy [et al.] // *Clin. Toxicol. (Phila)* . – 2017. – Vol. 55(6). – P. 579-584.

91. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. Wright, J. Williamson, P. Whelton [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2103–2116.

92. A single exposure to hyperbaric oxygen does not cause oxidative stress in isolated platelets: no effect on superoxide dismutase, catalase, or cellular ATP / F. L. Shaw, R. D. Handy, P. Bryson [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38(8). – P. 722-726.

93. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / W. S. Aronow, J. L. Fleg, C. J. Pepine [et al.] // *JACC.* – 2011. – №57. – P. 2037–2114.

94. Activation of metallothionein gene expression by hypoxia involves metal response elements and metal transcription factor 1 / B. J. Murphy, G. K. Andrews, D. Bittel [et al.] // *Cancer research.* – 1999 – №. 59 (6). – P. 1315–1322.

95. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning / C. Hentia, A. Rizzato, E. Camporesi [et al.] // *Brain Behav.* – 2018 – Vol. 8(5). – P. 009-59.

96. Andersson, C. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals / C. Andersson, R. S. Vasan // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2018 – №15(4). – P. 230-240.

97. Andersson, C. Association of parental hypertension with arterial stiffness in nonhypertensive offspring: the Framingham Heart Study / C. Andersson, R. Quiroz, D. Enserro // *Hypertension.* – 2016. – №68. – P. 584–589.

98. Arnett, D.K. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/ D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert // *Circulation.* – 2019. – №140(11). – P. 596-646.

99. Aronow, W. S. Коррекция артериальной гипертензии у пациентов с

ишемической болезнью сердца / W. S. Aronow // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. –2015. –Т. 3. № 8. – С. 3-10.

100. Assessment of the relation between arterial stiffness parameters and atherothrombosis factors in various age groups / N. V. Gomyranova, V. A. Metelskaya, O. N. Tkacheva [et al.] // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 65-69.

101. Association of age with blood pressure across the lifespan in isolated Yanomami and Yekwana Villages / N. T. Mueller, O. Noya-Alarcon, M. Contreras [et al.] // JAMA. Cardiol. – 2018. – Vol. 3(12). – P. 1247-1249.

102. Association of mean platelet volume and platelet count with the development and prognosis of ischemic and hemorrhagic stroke / J. Du, Q. Wang, B. He [et al.] // International Journal of Laboratory Hematology. – 2016. – Vol. 38(3). – P. 233–239.

103. Beckett, N. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from the active treatment extension to Hypertension in the very elderly randomised controlled trial / N. Beckett, R. Peters, J. Tuomilehto // BMJ. –2011. – №344. – 1-10.

104. Bennett, M. H. Hyperbaric oxygen therapy for acute coronary syndrome / M. H. Bennett, J. P. Lehm, N. Jepson // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – №7. – P. 1124-1148.

105. Berenson, G. S. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study / G. S. Berenson, S. R. Srinivasan, W. N. Bao. Engl. J. Med. – 1998. – №338. – P. 1650–1656.

106. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study) / L. Gray, I. M. Lee, H. D. Sesso [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – P. 2396.

107. Bonow, R. O. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes // Libby, 10th ed. . – USA, Elsevier 2015. – pp. 1943.

108. Budnik, I. Synergistic effect of signaling from receptors of soluble platelet agonists and outside-in signaling in formation of a stable fibrinogen-integrin α IIb β 3-actin cytoskeleton complex / I. Budnik, B. Shenkman, N. Savion // *Thrombosis Research*. – 2015. – Vol. 135, № 1. – P. 14-20.
109. Bukharaev, A. A. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by AFM / A. A. Bukharaev, A. A. Mozhanova, N. I. Nurgazizov // *Physics of low-dimensional structures*. – 2003. – №31. – P. 38.
110. Butterworth, R. J. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome / R. J. Butterworth // *Platelets*. – 2009. – № 9(6). – P. 359–364.
111. Campeau, L. Grading of angina pectoris / L. Campeau // *Circulation*. – 1976. – № 54. – P. 522-523.
112. Camporesi, E. M. Hyperbaric oxygen pretreatment and preconditioning / E. M. Camporesi, G. Bosco // *Undersea and Hyperbaric Medicine*. – 2014. – №41(3). – P. 259–263.
113. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy / J. J. Rose, L. Wang, Q. Xu [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2017. – Vol. 195(5). – P. 596–606.
114. Choudhury, R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review / R. Choudhury // *Int. J. Gen. Med.* – 2018. – № 11. – P. 431–442.
115. Comorbidity in patients with cardiovascular disease in primary care: a cohort study with routine healthcare data / J. Buddeke, M. L. Bots, I. van Dis [et al.] // *J. Gen. Pract.* – 2019. – № 69(683). – P. 398-406.
116. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment plate-let reactivity to adenosine diphosphate / L. Bonello, U. S. Tantry, R. Marcucci [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56 (12). – P. 919–933.
117. Davì, G. Platelet activation and atherothrombosis / G. Davì, C. Patrono // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357(24). – P. 2482–2494.
118. Dunlay, S. M. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease / S. M. Dunlay, A. M. Chamberlain // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* – 2016. –

Vol. 10. – P. 233–239.

119. Effect of antiplatelet and/or anticoagulation medication on the risk of tympanic barotrauma in hyperbaric oxygen treatment patients, and development of a predictive model / A. E. Howard, P. Buzzacott, I. C. Gawthrope [et al.] // *Diving Hyperb. Med.* – 2020. – Vol. 50(4). – P. 338-342.

120. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model / A. Y. Sheikh, J. J. Gibson, M. D. Rollins [et al.] // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135(11). – P. 1293–1297.

121. Effect of platelet activation on the conformation of the plasma membrane glycoprotein IIb-IIIa complex / P. Sims, M. Ginsberg, E. F. Plow [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266(12). – P. 7345–7352.

122. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications / D. Zhao, J. Liu, M. Wang [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16(4). – P. 203-212.

123. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy/ J. P. Kirby, J. Snyder, D. J. E. Schuerer [et al.] // *Mo Med.* – 2019. – Vol. 116(3). – P. 176-179.

124. Exposure to hyperoxia in diving and hyperbaric medicine - effects on blood cell counts and serum ferritin / E. Thorsen, H. Haave, D. Hofsø [et al.] // *Undersea Hyperb. Med.* – 2001. – Vol. 28(2). – P. 57-62.

125. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States a Policy Statement from the American Heart Association / P. A. Heidenreich, J. G. Trogon, O. A. Khavjou [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 933-944.

126. Francis, A. Ischaemia reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: A review of cellular mechanisms / A. Francis, R. Baynosa // *Diving and Hyperbaric Medicine.* – 2017. – Vol. 47(2). – P. 110–117.

127. Freedman, J. E. Molecular regulation of platelet-dependent thrombosis / J. E. Freedman // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2725–2734.

128. Gawaz, M. Platelets in inflammation and atherogenesis / M. Gawaz, H. Langer, A. May // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115 (12). – P. 3378 – 3384.

129. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national

age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1736–1788.

130. Gleerup, G. V. J. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients / G.V.J. Gleerup, K. Winther // Eur. J. Clin. Invest. –1995. – Vol. 25. – № 4. – P. 266-270.

131. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries / K. T. Mills, J. D. Bundy, T. N. Kelly [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – P. 441–450.

132. Gunes, A. E. Effect of hyperbaric oxygen therapy on complete blood count / A. E. Gunes, S. Aktas // Undersea Hyperb. Med. – 2017. – Vol. 44(4). – P. 357-364.

133. Hamilos, M. Interaction between platelets and endothelium. – from pathophysiology to new therapeutic options / M. Hamilos, S. Petousis, F. Parthenakis // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2018. – Vol. 8(5). – P. 568–580.

134. Health for All (HFA) (2017) Database (version of December 2017). <https://www.istat.it/it/archivio/14562>. Accessed 09 Nov 2021

135. Heart disease and stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association / V. L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 124. – P. 2-220.

136. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones, R. Adams, M. Carnethon [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 21–181.

137. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. E. Chiuve [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135(10). – P. 146–163.

138. Heyboer, M. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified / M. Heyboer, W. Santiago, N. Mcculloch // Adv. Wound. Care. – 2017. – Vol. 6(6). – P. 210–224.

139. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys,

1963 to 2002 / R. Din-Dzietham, Y. Liu, M. V. Bielo [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 1488–1496.

140. Hosseini, K. Prevalence and trends of coronary artery disease risk factors and their effect on age of diagnosis in patients with established coronary artery disease: Tehran Heart Center (2005-2015) / K. Hosseini, S. H. Mortazavi, S. Sadeghian // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 477-486.

141. Hua, Q. Committee for Guideline Revision. 2019 Chinese guideline for the management of hypertension in the elderly / Q. Hua, L. Fan, J. Li // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2019. – Vol. 16(2). – P. 67–99.

142. Hyperbaric oxygen Inhibits ischemia-reperfusion–induced neutrophil CD18Polarization by a nitric oxide mechanism / S. R. Jones, K. M. Carpin, S. M. Woodward [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2010. – Vol. 126(2). – P. 403-411.

143. Hyperbaric oxygen protects against myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria dysfunction and autophagy / W. Chen, L. Lv, Z. Nong [et al.] // *Mol. Med. Rep.* –2020. –№ 22(5). – P. 4254-4264.

144. Hyperbaric oxygen reduces production of reactive oxygen species in neutrophils from polytraumatized patients yielding in the inhibition of p38 MAP kinase and downstream pathways / D. Grimberg-Peters, C. Büren, J. Windolf [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(8). – P. 1-14.

145. Hyperbaric oxygen treatment induces platelet aggregation and protein release, without altering expression of activation molecules / F. L. Shaw, P. G. Winyard, G. R. Smerdon [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2009. – Vol. 42(6). – P. 467-476.

146. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations: A joint scientific statement from the Austrian Society of Cardiology and the Austrian Society of Hypertension / T. Weber, I. Lang, R. Zweiker [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 128(13-14). – P. 467-479.

147. In vivo hyperoxia induces hypoxia-inducible factor-1 α overexpression in LNCaP tumors without affecting the tumor growth rate / L. Terraneo, E. Virgili, A.

Caretti [et al.] // *Int. J. Biochem Cell Biol.* – 2014. – Vol. 51. – P. 65–74.

148. Induction of heme oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage after hyperbaric oxygen treatment / G. Speit, C. Dennog, U. Eichorn [et al.] // *Cardiogenesis.* – 2000. – Vol. 21(10). – P. 1795-1799.

149. Jin, K. N. Subclinical coronary atherosclerosis in young adults. – prevalence, characteristics, predictors with coronary computed tomography angiography / K. N. Jin // *Int. J. Cardiovasc. Imag.* – 2012. – Vol. 28. – P. 93–100.

150. Jordan, J. Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment / J. Jordan, C. Kurschat, H. Reuter // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2018. – Vol. 115 (33-34). – P. 557–568.

151. Kamath, S. Platelet activation: assessment and quantification / S. Kamath // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22 (17). – P. 1561–1571.

152. Karim, S. Cyclo-oxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane/ S. Karim// *J. Biol.Chem.* – 1996. – Vol. 271 (20). – P. 12042–12048.

153. Kimmel, H. M. The presence of oxygen in wound healing / H. M. Kimmel, A. Grant, J. Ditata// *Wounds.* – 2016. – Vol. 28(8). – P. 264–270.

154. Knuuti, J. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41(3). – P. 407-477.

155. Kruk, P. J. Effect of the physical activity program on the treatment of resistant hypertension in primary care / P. J. Kruk, M. Nowicki // *Prim. Health Care Res. Dev.* – 2018. – Vol. 19(6). – P. 575–583.

156. Li, Y. Hyperbaric oxygen may improve vascular endothelial function in patients undergoing coronary stent implantation / Y. Li, Y.F. Hao, T. Wang // *Undersea Hyperb. Med.* – 2019. – Vol. 46(2). – P. 145-152.

157. Mancia, G. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 (Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского Общества Кардиологов) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* — 2014. — №1(105). — С. 7–94.

158. Mayda-Domaç, F. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke / F. Mayda-Domaç, H. Misirli, M. Yilmaz // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 19(1). – P. 66–72.

159. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease / G. Slavka, T. Perkmann, H. Haslacher [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2011. – Vol. 31(5). – P. 1215–1218.

160. Memar, M. Y. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections / M. Y. Memar, M. Yekani, N. Alizadeh // *Biomed. Pharmacother.* – 2019. – Vol. 109. – P. 440–447.

161. Mensah, G. A. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond / G. A. Mensah, G. A. Roth, V. Fuster // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74(20). – P. 2529-2532.

162. Michelson, A. D. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease / A. D. Michelson // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2010. – Vol. 9. – P. 154–169.

163. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen / W. A. Zamboni, A. C. Roth, R. C. Russell [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1993. – Vol. 91(6). – P. 1110–1123.

164. Multimorbidity and healthcare utilisation among highcost patients in the US Veterans Affairs Health Care System / D. M. Zulman, C. Pal Chee, T. H. Wagner [et al.] // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5(4). – P.71-77.

165. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 37–55.

166. Niiranen, T. J. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study / T. J. Niiranen // *BMJ*. – 2017. – Vol.357. – P. 1-7.

167. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon

treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over / J. Warwick, E. Falaschetti, K. Rockwood [et al.] // BMC. – 2015. – Vol. 13. – P. 78.

168. Noale, M. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Elderly / M. Noale, F. Limongi, S. Maggi // Adv. Exp. Med. Biol. – 2020. – Vol. 1216. – P. 29-38.

169. Oley, M. H. Predicting hyperbaric oxygen therapy success using the decision tree approach / M. H. Oley, M. C. Oley, F. L. Langi // Ann. Med. Surg. (Lond). – 2021. – Vol. 69. – P. 102 -125.

170. Oxidative metabolism in platelets, platelet aggregation, and hematology in patients undergoing multiple hyperbaric oxygen exposures / R. D. Handy, P. Bryson, A. J. Moody [et al.] // Undersea Hyperb. Med. – 2005. – Vol. 32(5). – P. 327-340.

171. Picker, S. M. Platelet function in ischemic heart disease / S. M. Picker // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2013. – Vol. 61(2). – P. 166-174.

172. Plakht, Y. Less is more: the dynamic epidemiology of cardiovascular diseases / Y. Plakht, A. Shiyovich // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2016. – Vol. 126(11). – P. 839-841.

173. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation / G. Ersöz, B. Ocakçioğlu, M. Baştuğ [et al.] // Undersea Hyperb. Med. – 1998. – Vol. 25(4). – P. 229-232.

174. Platelet parameters and expression of platelet membrane glycoprotein in childhood acute lymphoblastic leukemia / Z. Huang, W. J. Liu, Q. L. Guo [et al.] // Genet. Mol. Res. – 2015. – 14(4). – P. 160-174.

175. Platelets are at the nexus of vascular diseases / H. Lebas, K. Yahiaoui, R. Martos [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2019. – Vol. 6. – P. 103-132.

176. Platelets in inflammation and immunity / J. M. Herter, J. Rossaint, A. Zarbock [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2014. – Vol. 12, № 11. – P. 1764-1775.

177. Predictive value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index on perioperative complications and survival in patients undergoing primary debulking

surgery for advanced epithelial ovarian cancer / R. S. Suidan, M. M. Jr Leitao, O. Zivanovic [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2015. – Vol. 138(2). – P. 246-251.

178. Rapid assessment of aggregation abilities and surface properties of platelets and red blood cells / I. N. Medvedev, V. I. Maksimov, A. V. Parakhnevich [et al.] // *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* – 2016. – Vol. 7(2). – P. 793-797.

179. Roulet, C. Secular trends in blood pressure in children: a systematic review / C. Roulet // *J. Clin. Hypertens.* – 2017. – Vol. 19. – P. 488–497.

180. Secular changes in blood pressure in childhood, adolescence and young adulthood: systematic review of trends from 1948 to 1998 / P. McCarron, G. D. Smith, M. J. Okasha [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – Vol. 16(10). – P. 677–688.

181. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis / M. K. Cusack, M. S. Marber, P.O. Lanibiase [et al.] // *I. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39(12). – P. 1917-1923.

182. The effect of hyperbaric oxygenation therapy on myocardial function / M. Leitman, S. Efrati, S. Fuchs [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2020. – Vol. 36(5). – P. 833-840.

183. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014 / P. Bhatnagar, K. Wickramasinghe, J. Williams [et al.] // *Heart.* – 2015. – № 101 (15). – P. 1182-1189.

184. Thom, S. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy / S. Thom // *Journal of Applied Physiology.* – 2009. – Vol. 106. – P. 988-995.

185. Thom, S. R. Platelet function in humans is not altered by hyperbaric oxygen therapy / S. R. Thom, D. Fisher, J. M. Stubbs // *Undersea Hyperb. Med.* – 2006. – Vol. 33(2). – P. 81-83.

186. Trethewey, S. P. Comorbidity and cardiac arrest: A continuing conundrum / S. P. Trethewey, K. Couper // *Resuscitation.* – 2018. – Vol. 124. – P. 9–10.

187. Vallabhapurapu, S. Regulation and function of NF-kappa B transcription factors in the immune system / S. Vallabhapurapu, M. Karin // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 693–733.

188. Vasan, R. S. The Future of Cardiovascular Epidemiology / R. S. Vasan, E. J. Benjamin // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133(25). – P. 2626-2633.

189. Vasudeva, K. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: focus on mean platelet volume and platelet count / K. Vasudeva, A. Munshi // *International Journal of Neuroscience*. – 2019. – Vol. 129(5). – P. 511–522.

190. Williams, B. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task force for the the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertesion (EH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiening // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, N33. – P. 3021–3104.