

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

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ульяновск – 2024

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

Научный руководитель: **Рузов Виктор Иванович,**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Малинова Лидия Игоревна,**
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава РФ, кафедра терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, профессор кафедры

Ломакин Никита Валерьевич,
доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, кафедра кардиологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Защита состоится «15» мая 2024 года в 12.30 на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» по адресу: г. Ульяновск, ул. Набережная р. Свияги, 106, корп. 1, ауд. 703.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте вуза <https://www.ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования РФ <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат просим высылать по адресу: 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, УлГУ, Отдел подготовки кадров высшей квалификации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., доцент

Серов Валерий Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место среди всех причин смертности в Российской Федерации (Н.В. Гомыранова и соавт., 2015). Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой сопутствующей патологией при ИБС (А.Н. Сумин и соавт., 2017; К. Hosseini et al., 2021). В настоящее время показана важнейшая роль гемостаза, в том числе агрегации тромбоцитов, в патогенезе ИБС (М. Gawaz, 2005). Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что центральную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний в формировании ответа на сосудистое вмешательство играет активация тромбоцитов (J.E. Freedman, 2005; G. Davì, 2007; A.D. Michelson, 2010). Накопленный опыт применения антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС доказал необходимость их использования для предотвращения развития тромботических осложнений (Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020 г.; АНА Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology, 2019; ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, 2019).

При одновременном назначении антиагрегантов различного класса необходимо учитывать возможность чрезмерного антитромбоцитарного эффекта, или его недостаточность, вследствие возможной резистентности (Н.В. Ломакин и соавт., 2017; Л.И. Малинова и соавт., 2017).

При этом оценка функционального состояния тромбоцитов, требует необходимости лабораторного мониторинга его эффективности.

Несмотря на появление все новых исследований, предоставляющих доказательства целесообразности применения гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с кардиальной патологией, многие аспекты, в частности, влияние данного вида терапии на тромбоцитарное и коагуляционное звено гемостаза на фоне антитромботической терапии. В настоящее время научные исследования, посвященные структурно - функциональной оценке тромбоцитов при проведении ГБО у пациентов с коморбидным течением ИБС на фоне антиагрегантной терапии ограничено (Н.О. Захарова, О.В. Куркина, 2008; В.В. Щуковский и соавт., 2013; В.И. Рузов и соавт., 2018). Таким образом, изучение структурно-функционального изменения тромбоцитов при ГБО на фоне медикаментозной терапии, у пациентов со стабильной ИБС, является актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Применение ГБО в качестве немедикаментозной терапии при ведении пациентов с ССЗ не ново и насчитывает уже более 20 лет (Э.Ф. Доценко, 2006). Универсальность использования

лечебной гипероксии позволяет применять метод у всех пациентов с ИБС при наличии стабильной гемодинамики, в том числе и при ИМ (Д.П. Саливончик, 2012; Y.Li et al., 2019).

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 (M.Leitman et al., 2020). 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 исследования

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

Задачи исследования

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

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, ассоциированной с АГ, сопровождается снижением фосфолипазной активности крови при гиперагрегации тромбоцитов.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 диссертационного 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.

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.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность диссертации подтверждается достаточным объемом выборки, современными адекватными общепринятыми методиками исследования, использованием корректной статистической обработки.

Апробация диссертационной работы

Материалы работы были представлены на: II межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 15 декабря 2016 года), межрегиональной научно-практической конференции врачей Ульяновской области (Ульяновск, 2016, 2017, 2018, 2019, 2021), 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), 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).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертации внедрены в практическую работу ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», используются в процессе преподавания дисциплины «внутренние болезни» кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Ульяновский Государственный Университет».

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль во всех этапах исследования, которые были проведены при непосредственном его участии. Автор проанализировал научную литературу, провел анализ результатов клинико-лабораторных исследований, статистическую обработку

полученных данных, интерпретацию и анализ результатов, подготовил публикации и апробацию материалов по теме диссертации.

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 входящих в международную базу 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 публикации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, материалы и методы

На базе кафедры факультетской терапии института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ и Центра артериальной гипертензии и кардиореабилитации ГУЗ УОКГВВ в период с 2017 по 2021 гг. проведено одномоментное исследование.

На основании критериев включения / невключения в исследование вошло 100 пациентов с ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией: 70 человек, получавшие стандартную терапию, включающую β -блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиагреганты (препарат ацетилсалициловой кислоты, АСК) и 10-дневный курс ГБО, и 30 пациентов, 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.

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.

Критерии включения: возраст – старше 18 лет, 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 не дренированных 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.

Пациенты основной группы были дополнительно разделены на две подгруппы в зависимости от характера антиагрегантной терапии: подгруппа А – получавшие монотерапию препаратом ацетилсалициловой кислоты (45 чел), подгруппа В – имевшие в анамнезе стентирование коронарных сосудов, получавшие комбинированную антиагрегантную терапию (клопидогрел+АСК) (25 чел).

Средний возраст респондентов в основной группе составил $65,3 \pm 9,9$ лет, в группе сравнения – $64,3 \pm 9,9$ лет ($p=0,654$). Во всех группах преобладали мужчины: в основной группе – 52 человека (74,3%), в группе сравнения – 18 (60%) ($\chi^2=2,041$, $p=0,153$). Структура диагноза представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура диагнозов пациентов, включенных в исследование

Заболевание	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Стенокардия напряжения						
I функциональный класс	28	40,0	11	36,7	0,098	0,754
II функциональный класс	42	60,0	19	63,3	0,098	0,754
Артериальная гипертензия						
1 степень	22	31,4	10	33,3	0,035	0,852
2 степень	38	54,3	16	53,3	0,008	0,930
3 степень	10	14,3	4	13,3	0,016	0,900

Базисная терапия ИБС пациентам назначалась в соответствии с Национальными и Европейскими клиническими рекомендациями (2020), включала в себя: β -адреноблокатор, ингибитор АПФ, статины, антиагреганты. Пациенты, имеющие в анамнезе коронарную реваскуляризацию (стентирование коронарных сосудов), в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (2013) получали двойную (АСК + клопидогрел) антиагрегантную терапию – (n=25 – 35,7%), остальные (n=45 – 64,3% пациентов получали монотерапию препаратами АСК). У 86% пациентов применялись статины, в частности, аторвастатин - в средне терапевтической дозировке 20 мг/сутки. Среднесуточная доза бисопролола составила – 5 мг, эналаприла - 5-10 мг при сопутствующей АГ I и II ст. в сочетании с тиазидным диуретиком (индопамид 2,5 мг). Структура терапии пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура терапии пациентов, включенных в исследование

	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
1 Антиагрегант (АСК)	45 (64,3%)	0	35,065	0,0001
2 Антиагреганта (АСК + клопидогрел)	25 (35,7%)	0	14,286	0,0001

Примечание. АСК - ацетилсалициловая кислота

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по базовой медикаментозной терапии, полу и возрасту.

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.

Для оценки структурных и функциональных характеристик тромбоцитов определяли спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов определяли методом оптической агрегометрии на лазерном анализаторе Биола LA-230-2, количество и средний объем тромбоцитов (СОТ) на гематологическом анализаторе, сывороточную концентрацию ФЛА2 методом иммуноферментного анализа.

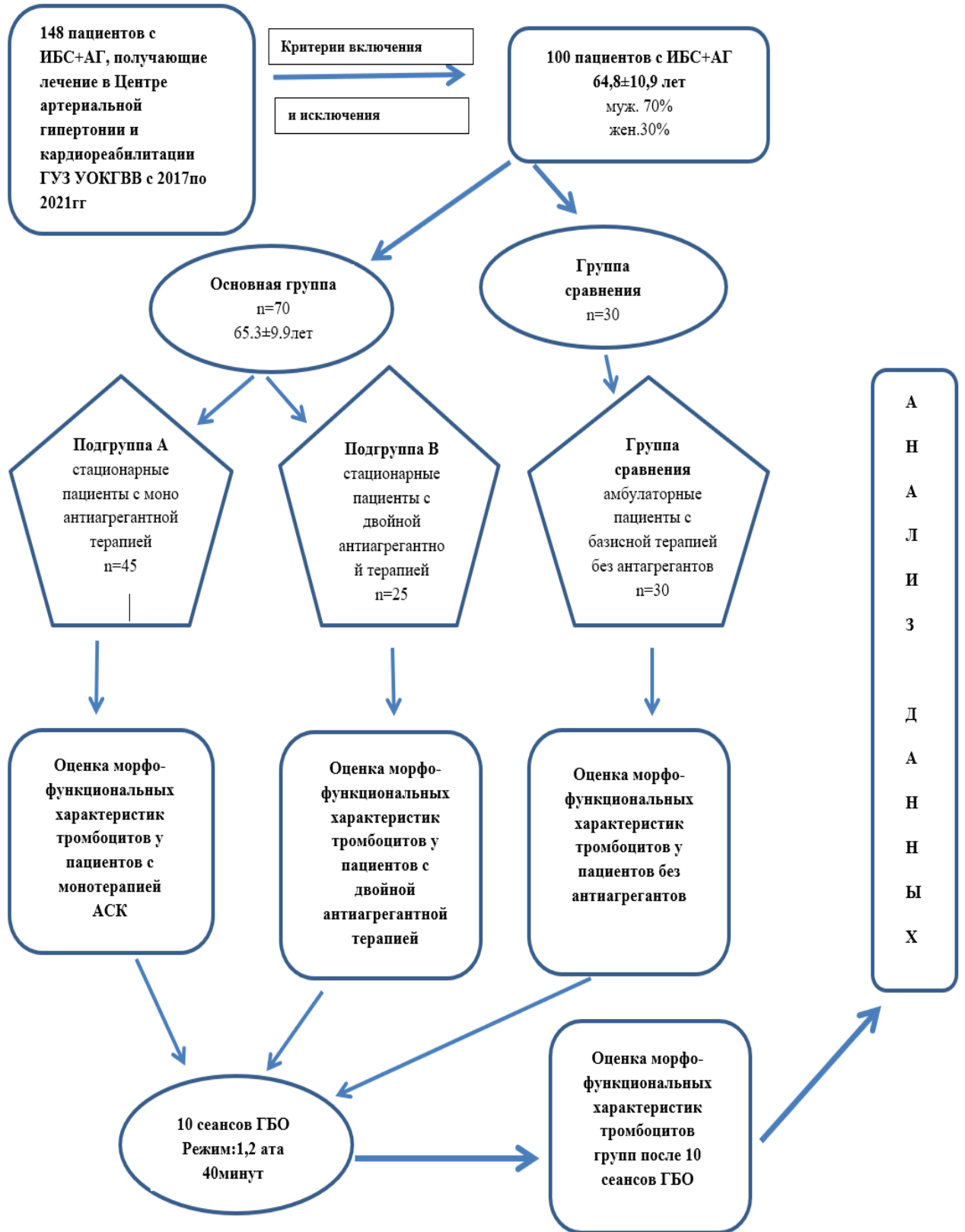


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Для исследования мембраны тромбоцитов использовали метод атомно-силовой микроскопии. Упруго-вязкостные свойства клеточной мембраны тромбоцитов оценивали *in vivo* с помощью модуля ее изометрического сжатия (модуль Юнга; сканирующий зондовый микроскоп Solver P47-PRO в контактном режиме с использованием кантилевера типа PNP-DB).

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

Статистическую обработку осуществляли средствами параметрической и непараметрической статистики, с использованием системы STATISTICA v.10.0, MS Excel 7.0. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента (t-тесты для связанных и несвязанных случаев) и U-критерий Манна-Уитни (при распределении, отличном от нормального). Анализ категориальных данных проводился с использованием критерия хи-квадрата и точного критерия Фишера (при малой выборке). Проводился корреляционный анализ (Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения признаков). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического (M) \pm стандартного отклонения (SD).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Основные результаты исследования

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

У пациентов с коморбидной кардиальной патологией проведение курса ГБО не влияет на число тромбоцитов и их средний объем. Данный эффект не зависел от пола и принимаемой антиагрегантной терапии (Табл.3, 4).

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

Агрегометрия по данным исходной функциональной активности тромбоцитов до начала проведения курса оксигенотерапии у пациентов с кардиальной коморбидностью продемонстрировала наличие нормоагрегации у 74,3% пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. Частота гипер – и гипоагрегации составила, соответственно, 8,6% и 17,1%. Наличие большого числа пациентов с гипоагрегацией может быть связано с индивидуальной вариабельностью ответа на антиагрегант или межлекарственными

взаимодействиями (Н.С. Кизилова, 2007).

Таблица 3 – Особенности числа тромбоцитов и их среднего объема у пациентов исследуемых групп в зависимости от гендерного распределения

Пол	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		Р
	До ГБО	После ГБО	До ГБО	После ГБО	
	1	2	3	4	
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$					
Женщины	220,67± 29,42	222,40± 23,42	213,90± 22,15	205,13±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± 34,61	210,40± 36,60	209,30 ± 23,42	198,33± 20,15	P ₁₋₂ =0,798 P ₃₋₄ =0,311 P ₁₋₃ =0,814 P ₂₋₄ =0,420
Всего	213,37 ± 32,69	210,06 ± 38,52	216,57 ± 47,33	203,84 ± 32,71	P ₁₋₂ =0,894 P ₃₋₄ =0,560 P ₁₋₃ =0,815 P ₂₋₄ =0,105
Средний объем тромбоцитов, fl					
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

Продолжение таблицы 3

Пол	Основная группа (n=70)		Группа сравнения (n=30)		P
	До ГБО	После ГБО	До ГБО	После ГБО	
	1	2	3	4	
Всего	8,56 ± 0,68	8,62 ± 0,49	8,46 ± 0,77	8,40 ± 0,59	P ₁₋₂ =0,900 P ₃₋₄ =0,754 P ₁₋₃ =0,788 P ₂₋₄ =0,612

Примечание. ГБО – гипербарическая оксигенация

Таблица 4 – Особенности числа тромбоцитов и их среднего объема у пациентов исследуемых групп в зависимости от гендерного распределения

Терапия	До ГБО	После ГБО	P
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$			
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
СОТ, fl			
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

Примечание. 1) ГБО – гипербарическая оксигенация, 2) АСК – ацетилсалициловая кислота, 3) СОТ – средний объем тромбоцитов.

В группе пациентов без антиагрегантной терапии у большинства также отмечалась нормаагрегация – у 70,0% (p=0,658). Распространённость гипо- и гиперагрегации была сопоставимой с показателями основной группы – 10,0%, (p=0,359) и 20,0% (p=0,107) соответственно.

Дополнительно была проведена оценка агрегационной активности тромбоцитов с учетом характера антиагрегантной терапии (Табл. 5).

Таблица 5 - Агрегационная активность тромбоцитов на фоне моно и двойной антиагрегантной терапии

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
	N (1,0-1,5отн.ед.)				
Индукц. 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.)				
Индукц. 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
	N (1,5-5,5отн.ед.)				
Индукц. 5,0 мкмоль АДФ	До ГБО	44,71±15,15	34,16±13,75	31,16±13,64	p1-0,342
	После курса ГБО	40,80±12,81	34,38±7,82	32,38±6,17	p2- 0,987 p3-0,765
	N для пациентов, не принимающих антиагрегант (25-70%)				

Примечание.

- 1) p1 - достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов, не принимающих антиагреганты до и после проведения ГБО;
- 2) p2 - достоверность различий агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих монопрепарат АСК до и после проведения ГБО;
- 3) p3 - достоверность различий спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих двойную антиагрегантную терапию до и после проведения ГБО; 4) * - достоверные различия между группами, p<0,05; 5) АСК – ацетилсалициловая кислота; 6) АДФ-аденозиндифосфат

10-дневный курс ГБО у пациентов, не принимающих антиагреганты, сопровождался увеличением активности спонтанной агрегации тромбоцитов. При этом почти у 1/4 пациентов со стабильным клиническим течением ИБС на фоне приема антиагреганта отмечалось сохранение спонтанной и 0,1 АДФ-индуцированной гиперагрегации, что свидетельствует о недостаточном эффекте антитромбоцитарной терапии, причиной которого могут быть вариабельность ответа, низкая чувствительность и генетический полиморфизм (В.И. Рузов и соавт., 2021).

Гендерных различий по влиянию ГБО на агрегационную активность тромбоцитов в зависимости от применения моно- или двойной антиагрегантной терапии выявлено не было.

Оценка динамики агрегационной способности тромбоцитов благодаря использованию различных концентраций АДФ показала, что 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. ($p=0,005$) (Табл. 6).

Таблица 6 - Особенности агрегации тромбоцитов в зависимости исходной агрегации

Показатель		Гипоагрегация, отн.ед.	Нормоагрегация, отн.ед.	Гиперагрегация, отн.ед.
Спонтанная агрегация N (1,0-1,5 отн.ед.)	До ГБО	$0,94 \pm 0,06$	$1,64 \pm 0,11$	$2,00 \pm 0,43$
	После ГБО	$1,02 \pm 0,02$	$2,01 \pm 0,30$	$1,55 \pm 0,59$
	p	0,005*	0,345	0,142
Агрегация, индуцир. 0,1 АДФ мкмоль N (1,0-2,0 отн.ед.)	До ГБО	$1,30 \pm 0,44$	$2,49 \pm 0,58$	$2,78 \pm 0,68$
	После ГБО	$1,19 \pm 0,33$	$2,65 \pm 0,69$	$1,86 \pm 0,73$
	p	0,346	0,885	0,140
Агрегация, индуцир. 1,0 АДФ мкмоль N (1,5-5,5 отн.ед.)	До ГБО	$2,05 \pm 0,79$	$3,65 \pm 0,90$	$4,54 \pm 0,88$
	После ГБО	$2,06 \pm 0,65$	$4,54 \pm 0,88$	$3,67 \pm 1,48$
	p	0,876	0,632	0,345
Агрегация, индуцир. 5,0 АДФ мкмоль N для пациентов без антиагрегант (25-70%)	До ГБО	$23,45 \pm 10,15$	$38,20 \pm 5,8$	$38,21 \pm 5,82$
	После ГБО	$27,80 \pm 8,4$	$41,83 \pm 10,0$	$41,87 \pm 10,00$
	p	0,333	0,432	0,265

Примечание. 1) * - достоверные различия между группами, $p < 0,05$; 2) ГБО - гипербарическая оксигенация; 3) АДФ - аденозиндифосфат

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

До курса ГБО мембрана тромбоцитов у всех пациентов характеризовалась отсутствием конформационных изменений. После курса ГБО у пациентов, принимавших антиагреганты, отмечалось повышение модуля Юнга, что свидетельствует о снижении эластических свойств мембраны. Также были выявлены гендерные особенности: у женщин проведение 10-дневного курса ГБО на фоне антиагрегантной терапии способствовало повышению жесткости мембраны тромбоцитов, в то же время у пациенток, не принимавших антиагрегант, конформаций мембраны не наблюдалось. У мужчин мембранотропного эффекта ГБО выявлено не было (Табл. 7).

Таблица 7 - Гендерные особенности модуля Юнга у исследуемых пациентов

Пол	Модуль Юнга, МПа				P
	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 ± 0,25	P ₁₋₂ =0,364 P ₃₋₄ =0,579 P ₁₋₃ =0,910 P ₂₋₄ =0,778
Все пациенты	0,81 ± 0,22	1,39 ± 0,28	0,99 ± 0,25	1,18 ± 0,23	P₁₋₂=0,019* P ₃₋₄ =0,277 P ₁₋₃ =0,318 P ₂₋₄ =0,415

Примечание.

- 1) P₁₋₂- достоверность различий в начале и конце исследования в основной группе;
- 2) P₃₋₄- достоверность различий в начале и конце исследования в группе сравнения;
- 3) P₁₋₃- достоверность различий в начальной точке исследования между группами;
- 4) P₂₋₄- достоверность различий в конечной точке исследования между группами;
- 5) * - достоверные различия между группами, p<0,05;
- 6) 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 (А.Л. Комаров, 2015). Различная реакция мембраны тромбоцитов на проведение ГБО, вероятно, обусловлена различной интенсивностью свободно-радикального окисления (М.В. Пьянов, 2011). 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 (Н.К. Зенков, 2001).

У пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ, находящихся на двойной антиагрегантной терапии отмечен мембранотропный эффект гипербарической оксигенации, который проявляется повышением модуля Юнга снижением эластичности мембраны тромбоцитов (Табл. 8).

Таблица 8 - Модуль Юнга у исследуемых пациентов в зависимости от характера антиагрегантной терапии или ее отсутствия

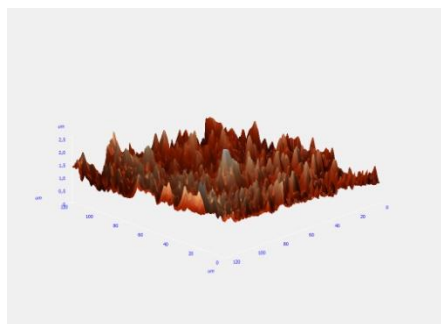
Терапия	Модуль Юнга, Мпа		Р
	До ГБО	После ГБО	
Не принимали антиагреганты (n=30)	0,99 ± 0,25	1,18 ± 0,23	0,277
Монопрепарат АСК (n=45)	0,97 ± 0,22	1,25 ± 0,19	0,077
Двойная терапия (АСК+клопидогрел) (n=25)	0,66 ± 0,10	1,55 ± 0,21	0,004*

Примечание. 1) * - достоверные различия между группами, $p < 0,05$;

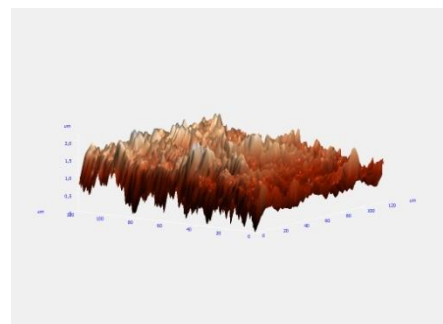
2) ГБО – гипербарическая оксигенация

Выявленное изменение модуля Юнга на фоне двойной антиагрегантной терапии свидетельствует о повышении жесткости клеточной мембраны и может быть связано с непосредственным механизмом действия клопидогрела. В частности, ингибирующий эффект клопидогрела на экспрессию Р-селектина при стимуляции тромбиновых рецепторов был отмечен в тромбоцитах здоровых испытуемых и больных, перенесших острый инфаркт миокарда (Д.А. Еникеева, 2019).

На рисунках 2-4 представлены различные эффекты ГБО на мембрану тромбоцитов в зависимости от принимаемой терапии.

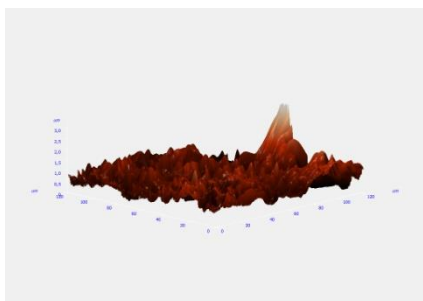


2А

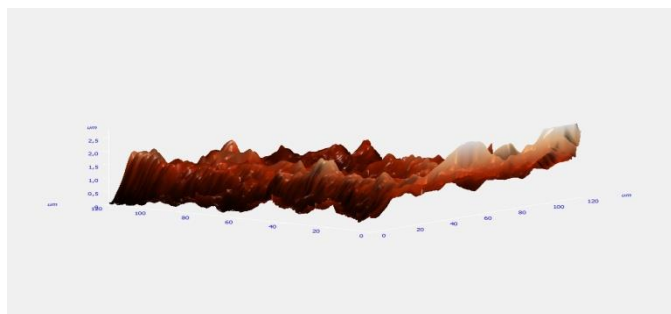


2Б

Рисунок 2 - Изменение поверхности мембран тромбоцитов при атомно-силовой микроскопии 120x120 мкм у пациента с нормоагрегацией тромбоцитов и двойной антиагрегантной терапией до (2А) и после применения ГБО (2Б)

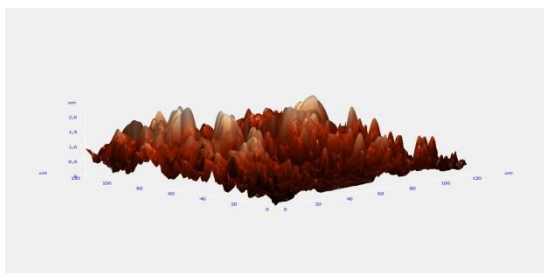


3А

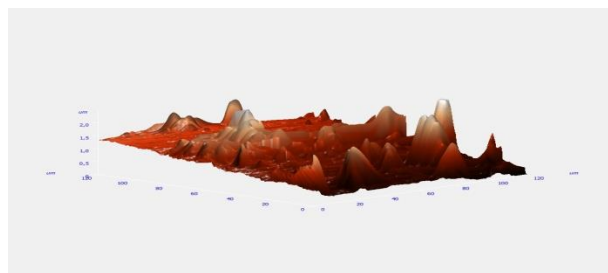


3Б

Рисунок 3 - Изменение поверхности мембран тромбоцитов при атомно-силовой микроскопии 120x120 мкм у пациента с гипоагрегацией тромбоцитов и моноантиагрегантной терапией до (3А) и после применения ГБО (3Б)



4А



4Б

Рисунок 4 - Изменение поверхности мембран тромбоцитов при атомно-силовой микроскопии 120x120 мкм у пациента с нормальной агрегацией, без антиагрегантной терапии до (4А) и после применения ГБО (4Б)

Проведенный корреляционный анализ не выявил достоверных связей между жесткостью мембраны тромбоцитов, спонтанной агрегацией, курсом ГБО и принимаемой терапией, что косвенно свидетельствует о многофакторности и многогранности взаимодействий между структурными и функциональными изменениями при применении гипербарического кислорода (J.P.Kirby et al., 2019).

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.

Влияние ГБО на сывороточное содержание фосфолипазы A2 у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с АГ

Общее содержание фосфолипазы A2 до проведения ГБО в двух группах было сопоставимым, однако после проведения ГБО в группе пациентов, получавших базисную терапию и антиагреганты, показатель уменьшился по сравнению с исходным, в то время как в группе пациентов без антиагрегантов проведение ГБО не вызвало достоверных изменений. В ходе исследования также выявлено достоверное снижение ФЛА2 у мужчин, не принимавших антиагрегантную терапию (Табл. 9).

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, вследствие усиления продукции свободных радикалов при ГБО в ответ на компенсаторное повышение активности антиоксидантной системы (K.Hosseini et al., 2021) (Таблица 10).

Связь гипероксии с метаболической активностью фермента ФЛА2 тромбоцитов является основанием к лечебному применению гипербарии при кардиальной патологии, особенно у пациентов с нормо- и гиперагрегацией не получающих антиагрегантной терапии.

Для выявления корреляционных связей 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.

Сравнительная оценка концентрации фермента ФЛА2 у пациентов с гиперагрегацией

показала достоверное ее снижение после лечения ГБО в группе без антиагрегантов. У пациентов с исходной нормальной спонтанной агрегацией, напротив, наблюдался рост показателя (Табл. 11).

Таблица 9 - Гендерные особенности фосфолипазы А2 у исследуемых пациентов

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	1487,2 ± 347,7	1608, ± 284,0	1509,5±387,1	1433,2 ± 192,6	P ₁₋₂ =0,458 P ₃₋₄ =0,761 P ₁₋₃ =0,911 P ₂₋₄ =0,530
Мужчины	1182,2±699,8	1278,4±598,8	1809,9±349,1	1323,5±345,5	P ₁₋₂ =0,362 P₃₋₄=0,025* P₁₋₃=0,017* P ₂₋₄ =0,755
Все пациенты	1822,4± 396,6	1601,8± 425,5	1306,5± 395,3	1645,8± 337,7	P ₁₋₂ =0,573 P ₃₋₄ =0,847 P₁₋₃=0,045* P ₂₋₄ =0,766

Примечание.

- 1) P₁₋₂- достоверность различий в начале и конце исследования в основной группе
- 2) P₃₋₄- достоверность различий в начале и конце исследования в группе сравнения
- 3) P₁₋₃- достоверность различий в начальной точке исследования между группами
- 4) P₂₋₄- достоверность различий в конечной точке исследования между группами
- 5) * - достоверные различия между группами, p<0,05;
- 6) ФЛА2 – фосфолипаза А 2, 7) ГБО – гипербарическая оксигенация

Таблица 10 - Особенности содержания ФЛА2 у исследуемых пациентов в зависимости от характера антиагрегантной терапии

Терапия	фосфолипаза А2, пг/мл		Р
	До ГБО	После ГБО	
Не принимали антиагреганты (n=30)	1601,88± 425,52	1645,84± 337,71	0,847
Монопрепарат АСК (n=45)	1901,88± 425,52	1407,92± 355,48	0,014*
Двойная терапия (АСК+клопидогрел) (n=25)	1743,75± 338,32	1205,84± 337,71	0,006*

Примечание. 1) * - достоверные различия между группами, $p < 0,05$; 2) ФЛА2 – фосфолипаза А 2; 3) ГБО – гипербарическая оксигенация

Таблица 11 - Особенности концентрации фосфолипазы А2 у пациентов с различной функциональной активностью тромбоцитов

Параметр	Основная группа		р	Группа сравнения		р
	До ГБО	После ГБО		До ГБО	После ГБО	
Гипоагрегация	1371,37± 858,4	1436,42± 589,2	0,534	1401,30± 459,9	1416,55± 611,2	0,821
Нормоагрегация	1574,37± 526,4	1819± 283,2	0,047*	1614,55± 500,1	1619± 587,7	0,887
Гиперагрегация	1908,78± 363,2	1158,56± 114,7	0,007*	1808,61± 588,7	1959,25± 614,9	0,458

Примечание. 1)* - достоверные различия между группами, $p < 0,05$; 2) ГБО – гипербарическая оксигенация

Таким образом, по данным нашей работы, ГБО может иметь разнонаправленное действие на тромбоцитарное звено гемостаза. На наш взгляд, при назначении ГБО важно не только проводить динамический контроль показателей крови пациентов, но и изначально осуществлять дифференцированный подход к назначению ГБО у пациентов с ИБС и АГ.

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.

Предложенная нами программа для ЭВМ позволяет прогнозировать риск развития тромботических осложнений при проведении ГБО у пациентов с ИБС и АГ. Персонализированный подход к назначению ГБО в комплексной терапии ИБС предполагает оценку исходной тромбогенной активности крови, для чего необходим учет таких параметров, как общее количество тромбоцитов, СОТ и показатели спонтанной агрегации. В результате математического подсчёта в программе осуществляется прогноз риска тромботических событий. При выявлении высокого риска развития тромботических осложнений - назначение ГБО не рекомендуется, в то время как при низком риске проведение ГБО будет эффективным и позволит улучшить состояние пациентов.

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. 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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Рузов, В.И. Агрегационная активность и эластичность мембраны тромбоцита при гипербарической оксигенации / В.И. Рузов, Э.Н. Алтынбаева, М.Н. Горячая [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №2. – С. 8–13.

2. Рузов, В.И. Биомаркеры системного воспаления у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна / В.И. Рузов, Л.Г. Комарова, А.С. Комаров, М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – №2. – С. 8–12.

3. Рузов, В.И. Маркеры цитокинового воспаления и синдром обструктивного апноэ сна при оценке антиагрегантного эффекта у пациентов с ИБС / В.И. Рузов, Л.Г. Комарова, М.Н. Горячая [и др.]

др.] // Справочник врача общей практики. – 2019. – № 4 (177). – С. 38–43.

*Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах,
индексируемых в международной базе Scopus*

4. Рузов, В.И. 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.

5. Рузов, В.И. 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.32-38.

6. Рузов, В.И. Гипербарическая оксигенация и структурно-функциональная гетерогенность ответа тромбоцитов при ишемической болезни сердца: фокус на персонализацию эффекта / В.И. Рузов, М.Н. Горячая, Б.Б. Костишко // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 4. – С.35-39.

Программа для ЭВМ

7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2021616348. Выявление риска развития тромботических осложнений у пациентов с коморбидной кардиальной патологией / В.И. Рузов, М.Н. Горячая; заявитель и правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет». – № 2021615481; заявл. 13.04.2021; опубли. 20.04.2021. – 1 с.

Публикации в прочих изданиях

8. Алтынбаева, Э.Н. Гендерно-возрастные особенности антиагрегантной терапии при хронической сердечной недостаточности / В.И. Рузов, М.Н. Горячая, Чурсанова Н.В. // Специальный выпуск журнала. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Материалы научной конференции. – Ульяновск, 2016. – С. 8.

9. Алтынбаева, Э.Н. Влияние гипербарической оксигенации на агрегацию тромбоцитов у пациентов разных возрастных групп с кардиальной коморбидностью / Э.Н. Алтынбаева, М.Н. Горячая, В.И. Рузов, Н.Т. Тагирова // «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы». Материалы 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2017. – С. 57-56.

10. Алтынбаева, Э.Н. Гендерные аспекты влияния гипербарической оксигенации на

агрегацию тромбоцитов у пациентов с кардиальной коморбидностью / М.Н. Горячая, В.И. Рузов, Н.Н. Кукушкина // «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы». Материалы 52-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2017. – С.59-60.

11. Алтынбаева, Э.Н. Возможности коррекции тромбоцитарного звена гемостаза методом гипербарической оксигенации у пациентов с ишемической болезнью сердца / Э.Н. Алтынбаева, В.И. Рузов, М.Н. Горячая, Н.Т. Тагирова // «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества». Материалы 53-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2018. – С. 100 - 101.

12. Горячая, М.Н. Новые подходы диагностики агрегации тромбоцитов / М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева, В.И. Рузов// «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества». Материалы 53-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции.– Ульяновск, 2018. – С.102-104.

13. Горячая, М.Н. Агрегация тромбоцитов при гипербарической оксигенации у пациентов пожилого и старческого возраста с кардиальной коморбидностью, осложненной хронической сердечной недостаточностью / М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева, Н.В. Чурсанова, Н.Т. Тагирова // Национальные проекты - приоритет развития здравоохранения регионов». Материалы 54-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Ульяновск, 2019. – С. 93-94.

14. Горячая, М.Н. Гетерогенность ответа тромбоцитов на действие гипербарического кислорода и ее связь с сывороточной фосфолипазой А2 / М.Н. Горячая, Э.Н.Алтынбаева, Н.В., С.Г.Трефилов, В.И. Рузов// «Актуальные вопросы современной науки и практики». Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции. – Уфа, 2020. – С. 209-216.

15. Рузов, В.И. Гетерогенность тромбоцитарного ответа на действие гипербарического кислорода при хронической ишемии миокарда / В.И. Рузов, М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева, Е.Н. Егоров // «Ломоносов-2020». Материалы международного молодежного научного форума. – Ульяновск, 2020.

16. Горячая, М.Н. Гипербарическая оксигенация и функциональная активность тромбоцитов / М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева, Е.В. Шаталова, А.В.Олейникова// «Актуальные проблемы современной медицины». Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова М.Н. – Ульяновск, 2021. – С. 110-111.

17. Горячая, М.Н. Морфофункциональная оценка коррекции тромбоцитарной активности

при гипербарической оксигенации крови / М.Н. Горячая, Э.Н. Алтынбаева, В.И. Рузов, Н.А. Слободнюк // «Медико-физиологические проблемы экологии человека». Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием. – Ульяновск, 2021. – С. 84-85.

18. Горячая, М.Н. Влияние гипербарической оксигенации на сывороточную концентрацию фосфолипазы А2 гериатрических пациентов / М.Н. Горячая, С.А. Мартынова, Е.А. Филина, Алтынбаева Э.Н. // «Национальные проекты: новое качество жизни для всех поколений» Материалы 56-й межрегиональной научно-практической конференции. – Ульяновск, 2021. – С. 106-107.