Дата публикации: 01.09.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_9
УДК 612.115

Publication date: 01.09.2023
DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_9
UDC 612.115

ВЛИЯНИЕ МАКСИМАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ НАГРУЗКИ НА ГЕМОСТАЗ У КРЫС

М.А. Кормилицына, Е.К. Голубева, О.А. Пахрова, Е.Л. Алексахина
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Россия

Аннотация. Исследовали влияние максимальной физической нагрузки на морфофункциональные свойства тромбоцитов, коагуляционную способность и биохимические параметры плазмы крови у крыс. Показано, что при мышечной нагрузке происходит увеличение латентного периода, уменьшение скорости, максимальной амплитуды, нарушение обратимости агрегации, а также увеличение протромбинового, тромбинового времени и снижение содержания фибриногена в плазме крови на фоне увеличения концентрации нитрит-ионов и уменьшения содержания кальция. Морфометрические параметры тромбоцитов увеличиваются, а индекс их омоложения уменьшается. Нарушается процесс осмотического набухания кровяных пластинок. Дисфункция механизмов гемостаза может быть связана с истощением резервов или повреждающим влиянием лактата и ионов водорода.

Ключевые слова: мышечная нагрузка, гемостаз, тромбоциты.

EFFECT OF MAXIMUM MUSCLE LOAD ON HEMOSTASIS IN RATS

M.A. Kormilitsyna, E.K. Golubeva, O.A. Pakhrova, E.L. Aleksakhina
Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Annotation. The influence of maximum physical activity on morphofunctional properties of platelets, the coagulation ability and biochemical parameters of the blood plasma in rats was studied. It is shown that during muscle load there is an increase in the latent period, a decrease in speed, maximum amplitude, impaired aggregation reversibility, as well as an increase in prothrombin, thrombin time and a decrease in blood fibrinogen content against the background of an increase in the concentration of nitrite ions and a decrease in calcium content. The morphometric parameters of platelets increase, and the index of their rejuvenation decreases. The process of osmotic swelling of blood plates is disturbed. Dysfunction of hemostasis mechanisms can be associated with the depletion of reserves or the damaging effect of lactate and hydrogen ions.

Keywords: muscle load, hemostasis, platelets.

Введение. Известно, что при физической нагрузке происходят значительные изменения во всех органах и системах организма. Увеличивается активность обменных процессов в мышцах, частота и сила сердечных сокращений, кровоснабжение мышц, дыхание становится частым и глубоким, повышается количество гемоглобина, эритроцитов, кислородная емкость крови. Эти эффекты имеют адаптивное значение и направлены на обеспечение эффективного достижения результата за счет мобилизации ресурсов и поддержание гомеостаза в условиях его перестройки, сохранение жизни и здоровья организма. При наличии нарушений в работе систем, участвующих в реализации адаптивного ответа, физическая нагрузка может пагубно сказаться на деятельности всего организма.

Одним из факторов, вызывающих формирование приспособительной реакции на мышечную деятельность, является лактатацидоз, сопровождающийся функциональными сдвигами во всем организме, в том числе в системе гемостаза. Когда образование лактата превышает его утилизацию, возникает гиперлактатемия. Это может происходить в результате анаэробного гли-

колиза, представляющего собой эффективный механизм быстрого образования АТФ при физической нагрузке [1]. Совокупный эффект анаэробного гликолиза и тканевой гипоксии может проявляться гиперлактатемией, являющейся вероятным фактором инициации патологических процессов в организме [2]. В системе гемостаза это может приводить к изменению агрегационной активности тромбоцитов и коагуляционной способности плазмы крови, нарушению ее реологических свойств, спонтанному тромбообразованию, ишемии органов и прогрессирующей тканевой гипоксии.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния максимальной физической нагрузки на морфофункциональные свойства тромбоцитов, коагуляционную способность и биохимические параметры плазмы крови у крыс.

Методы и организация исследования. Исследование выполнено на 19 беспородных самцах крыс массой 300-350 г. Экспериментальная группа составила 9, контрольная – 10 животных. Манипуляции с крысами проводились согласно требованиям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (ETS № 123, Страсбург, 1986 г.). Для моделирования максимальной физической нагрузки применялась методика вынужденного плавания с грузом Порсолта [3]. Экспериментальные животные плавали максимально возможное время с грузом 10-13% от массы тела до момента начала погружения на дно бассейна. Эвтаназию осуществляли посредством дислокации шейных позвонков, после чего производили забор крови из левого желудочка. Кровь с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 подвергали центрифугированию при 1500 об/мин в течение 10 минут. Полученную в результате обогащенную тромбоцитами плазму использовали для оценки агрегационной активности кровяных пластинок, а также для исследования их морфологических особенностей в гипотонической среде. Агрегационную активность тромбоцитов оценивали турбидиметрическим методом на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02. В качестве индуктора агрегации применяли раствор АДФ (5 мкмоль/л). Определяли продолжительность латентного периода (с), скорость агрегации на 30-й секунде (%/мин), максимальную амплитуду агрегации (%), время достижения максимальной амплитуды агрегации (с), степень дезагрегации (%). Влияние раствора с низким осмотическим давлением на морфологию тромбоцитов исследовали при помощи «гипотонического шока», для воспроизведения которого тромбоцитарную суспензию разводили дистиллированной водой в соотношении 1:1. По осмотическому давлению полученный раствор соответствовал 0,45% NaCl. В качестве контроля использовали тромбоцитарную суспензию в физиологическом растворе NaCl. Препараты «раздавленная капля» фотографировали (микроскоп «ЛомоМикмед во-1») сразу после их изготовления, через 5, 10 и 20 мин воздействия. Фотографии микропрепаратов анализировали с помощью программного обеспечения GNU Image Manipulation Program (GIMP 2.10.14). Определяли длину (большой диаметр), ширину (малый диаметр), площадь и индекс элонгации (ИЭ) тромбоцитов. ИЭ рассчитывали, как отношение суммы и разницы длины и ширины кровяной пластинки. Считали количество агрегатов в препарате. Оставшуюся плазму центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант использовали для исследования таких показателей коагуляционного гемостаза, как: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время, с), количество фибриногена (г/л), тромбинового (с) и протромбинового времени (с). Измерения производили на полуавтоматическом коагулометре ECL 105 (ErbaLachema), при помощи диагностических наборов (ООО «Технология-Стандарт»). Также в плазме, освобожденной от тромбоцитов, определяли содержание нитрит-ионов (мкмоль/л) и кальция (ммоль/л). Оставшийся после центрифугирования осадок использовали

для исследования морфологических параметров тромбоцитов. Для этого изготавливали мазки, которые окрашивали азур-эозином по Романовскому. При анализе фотографий микропрепаратов определяли следующие показатели: длину, ширину, площадь и ИЭ тромбоцитов. Подсчитывали количество пластинок с грануломером в препарате. На основе цветовой характеристики препарата вычисляли индекс омоложения тромбоцитов (ИОТр), который показывает соотношение количества «зрелых» и «молодых» тромбоцитов. Полученные результаты сравнивали с показателями интактных крыс. Статистическую обработку данных производили с использованием электронных таблиц Excel и программы Statistica. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для выявления статистически значимых различий использовали непараметрический критерий парных сравнений Вилкоксона. Определяли медиану (Me), верхний и нижний квартили [Q1; Q3]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка агрегационной способности тромбоцитов крыс после физической нагрузки показала, что продолжительность латентного периода АДФ-индуцированной агрегации увеличивается в 1,5 раза. Скорость агрегации на 30-й секунде снижается в 17 раз, а максимальная амплитуда агрегации уменьшается в 3 раза. При этом процесс становится необратимым (табл. 1).

Таблица 1

Агрегационная способность тромбоцитов
при максимальной физической нагрузке у крыс, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n=10)	Физическая нагрузка (n=9)
Латентный период, с	9,00 [8,00; 9,00]	21,00 [20,50; 23,00] *p=0,017
Скорость агрегации на 30 секунде, %/мин	51,20 [30,20; 60,60]	3,20 [1,85; 3,75] *p=0,000
Максимальная амплитуда агрегации, %	61,80 [58,10; 68,10]	6,70 [6,30; 7,15] *p=0,000
Время достижения максимальной амплитуды агрегации, с	377,00 [336,00; 426,00]	375,00 [341,50; 385,00]
Степень дезагрегации, %	3,00 [2,10; 4,20]	0,00 [0,00; 1,65] *p=0,000

Примечание (здесь и далее): * – статистически значимые различия с контролем ($p \leq 0,05$)

Снижение агрегационной активности тромбоцитов может быть обусловлено повреждением сигнальных механизмов их взаимодействия за счет нарушения экспрессии рецепторов в условиях накопления излишнего количества ионов водорода. Отсутствие обратимости агрегационных процессов, вероятно, связано с ослаблением степени диссоциации карбоксильных групп сиаловых кислот, а также снижением плотности отрицательного заряда кровяных пластинок в условиях лактат-ацидоза [4].

При исследовании коагуляционных свойств плазмы установлено, что у животных экспериментальной группы увеличены такие показатели, как тромбиновое время и протромбиновое время (табл. 2). Количество фибриногена при этом снижено в 2 раза.

Таблица 2

Коагуляционные свойства плазмы крови при максимальной физической нагрузке у крыс, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n=10)	Физическая нагрузка (n=9)
АЧТВ, с	20,00 [19,60; 23,30]	22,50 [21,65; 22,80]
Тромбиновое время, с	39,70 [33,80; 42,80]	43,60 [42,95; 48,00] *p=0,015
Фибриноген, г/л	1,40 [1,30;1,60]	0,70 [0,65; 0,80] *p=0,008
Протромбиновое время, с	23,24 [22,32; 27,25]	31,00 [30,20; 36,00] *p=0,015

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Ацидоз является одним из факторов, способствующих развитию коагулопатии [5]. Гипоксия, возникающая при интенсивной мышечной нагрузке, приводит к гиперкоагулемии, переходящей в гипокоагулемию, в результате истощения резервов плазменных факторов свертывания крови. В условиях усиленного образования тромбина происходит снижение концентрации фибриногена, что обусловлено его активным превращением в фибрин [6]. Накопление большого количества фибрин-мономера и его комплексов приводит к рефлекторной активации противосвертывающей системы. Из тканей в кровь поступают гепарин и активаторы плазминогена [7]. Возникающая гиперплазминемия сопровождается гипокоагуляцией.

Таблица 3

Морфологические параметры тромбоцитов при максимальной физической нагрузке у крыс, Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль (n=22)	Физическая нагрузка (n=9)
Длина тромбоцита, мкм	3,22 [2,96; 4,26]	5,00 [4,68; 5,19] *p=0,000
Ширина тромбоцита, мкм	2,03 [1,96; 2,22]	2,56 [2,44; 2,78] *p=0,000
Площадь тромбоцита, мкм^2	5,14 [4,56; 6,75]	9,77 [8,95; 11,52] *p=0,000
ИЭ тромбоцитов, усл.ед.	0,22 [0,20; 0,26]	0,31 [0,28; 0,32] *p=0,000
ИОТр, усл.ед.	1,32 [1,15; 1,51]	1,00 [0,99; 1,05] *p=0,000
Количество тромбоцитов с грануломером в препарате, %	66,50 [61,00; 75,75]	81,00 [78,00; 82,00]
Доля красного цвета в спектре, усл.ед.	0,36 [0,31; 0,40]	0,48 [0,47; 0,48] *p=0,000
Доля зеленого цвета в спектре, усл.ед.	0,42 [0,40; 0,45]	0,47 [0,46; 0,48] *p=0,000

Примечание: ИЭ – индекс элонгации; ИОТр – индекс омоложения тромбоцитов

Исследование морфологии кровяных пластинок крыс после физической нагрузки показало, что по сравнению с контролем длина тромбоцитов возрастает в 1,4 раза, ширина – в 1,2 раза, ИЭ – в 1,3 раза, а площадь – в 1,7 раза (табл. 3). Увеличение

морфологических параметров может быть связано с повышением кальциевой проницаемости мембраны в условиях лактатацидоза. Нарастание концентрации цитозольного кальция сопровождается активацией киназ и ингибированием фосфатаз. Благодаря изменению ферментативной активности, преобразуется структура белков цитоскелета, что приводит к набуханию и удлинению тромбоцитов [8].

Исследование осмотической резистентности тромбоцитов показало, что непосредственно после помещения тромбоцитарной плазмы в гипотонический раствор NaCl длина кровяных пластинок экспериментальных животных больше по сравнению с контролем и составляет 3,02 [2,95; 3,04] мкм при 2,31 [2,14; 2,57] мкм в контроле (p=0,000). Ширина, напротив, меньше контрольного показателя: 1,17 [1,14;1,21] мкм при 1,20 [1,13; 1,47] мкм в контроле (p=0,000). ИЭ тромбоцитов превышает контрольное значение (табл. 4). Площадь пластинок не отличается от контроля. В результате 5-минутной инкубации в гипотонической среде площадь тромбоцитов экспериментальных крыс уже меньше, чем в контроле, и составляет 1,75 [1,69; 1,80] мкм^2 при контрольном значении, равном 1,98 [1,71; 2,70] мкм^2 (p=0,022). ИЭ тромбоцитов животных, перенесших максимальную мышечную нагрузку, через 5, 10 и 20 минут инкубации меньше, чем в контроле. На 20-й минуте гипотонического воздействия среднее количество агрегатов, образованных тромбоцитами крыс экспериментальной группы, составляет 5,14±1,82, что значительно меньше контрольного значения (14,71±3,07) (p=0,000).

Таблица 4

Индекс элонгации тромбоцитов в гипотонической среде при максимальной физической нагрузке у крыс, Me [Q1; Q3]

Время инкубации	Контроль (n=22)	Физическая нагрузка (n=9)
0 минут	0,25 [0,19; 0,36]	0,41 [0,40; 0,44] *p=0,051
5 минут	0,13 [0,10; 0,25]	0,10 [0,09; 0,11] *p=0,004
10 минут	0,12 [0,10; 0,18]	0,08 [0,08; 0,09] *p=0,000
20 минут	0,13 [0,10; 0,23]	0,10 [0,09; 0,10] *p=0,007

В гипотонической среде активируются аквапорины, благодаря чему происходит набухание тромбоцитов [10]. Осмотическое набухание, опосредованное белком аквопорином AQP1, поддерживает поступление кальция, необходимого для воздействия фосфатидилсерина на тромбоциты и микровезикуляции, через кальциевые каналы, активируемые растяжением или механочувствительные катионные каналы [11], некоторые из которых экспрессируются в тромбоцитах [12]. Аквапорин AQP1 может быть одним из регуляторов секреции и агрегации тромбоцитов и играет важную роль в механизме проникновения жидкости и ремоделировании, необходимом для прокоагулянтной функции тромбоцитов [13]. Изоформы аквапоринов локализованы как на плазматической мембране тромбоцитов, так и на мембранах их гранул, благодаря чему происходит разрушение гранул, секреция их содержимого в плазму и образование тромбоцитарных агрегатов [14].

Возможно, нарушение процесса осмотического набухания тромбоцитов у животных, перенесших максимальную физическую нагрузку, связано с негативным влиянием лактата на механизм активации аквапоринов, благодаря чему затрудняется процесс увеличения размеров тромбоцитов

в гипотонической среде. Это сопровождается снижением агрегационной способности кровяных пластинок, нарушением процесса дегрануляции и образования тромбоцитарных агрегатов.

Биохимическое исследование плазмы крови позволило выявить увеличение содержания нитрит-ионов до 38,72 (34,58; 44,87) мкмоль/л при физической нагрузке по сравнению с контрольным значением, составляющим 17,56 (12,89; 18,02) мкмоль/л (p=0,003). Увеличение концентрации метаболитов оксида азота может быть следствием его продукции активными тромбоцитами и, в свою очередь, приводить к снижению адгезионно-агрегационной активности кровяных пластинок [15]. Концентрация ионов кальция в плазме крови экспериментальных крыс, напротив, снижается до 1,22 (1,08; 1,36) ммоль/л при 1,72 (1,50; 1,89) ммоль/л в контроле (p=0,005). Возможно, это связано с увеличением кальциевой проницаемости мембраны и трансмембранным переносом кальция в тромбоциты в процессе их активации [16].

Заключение. Таким образом, максимальная физическая нагрузка оказывает существенное влияние на гемостаз. Это проявляется уменьшением агрегационной активности тромбоцитов и коагуляционной способности плазмы крови на фоне увеличения концентрации нитрит-ионов и снижения содержания кальция в плазме крови, увеличением морфометрических показателей кровяных пластинок одновременно с уменьшением индекса их омоложения и нарушением процесса осмотического набухания и, возможно, дегрануляции тромбоцитов. Это может свидетельствовать об истощении резервов системы гемостаза в условиях стимулирующего влияния ацидоза, а также о повреждающем действии лактата и ионов водорода на компоненты мембраны кровяных пластинок, приводящем к нарушению их функции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа является частью комплексного исследования по реализации государственного задания ФГБОУ ВО «ИвГМА» Минздрава России на 2023 год «Функциональный резерв гемостаза и реологии крови при гипоксических состояниях в норме и патологии».

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work is part of a comprehensive study on the implementation of the state assignment of the Ivanovo State Medical Academy for 2023 “Functional reserve of hemostasis and blood rheology in hypoxic conditions in norm and pathology”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kraut, J. A. Lactic acidosis / J. A. Kraut, N. E. Madias // The new England journal of medicine. 2014. – Vol. 371. – № 24. – pp. 2309-2319.

2. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states / B. Levy, O. Desebbe, C. Montemont, S. Gibot // Shock. – 2008. Vol. 30. – pp. 417-420.

3. Castagne, V. Behavioral Assessment of antidepressant activity in rodents / V. Castagne, P. Moser, R. D. Porsolt / ed. by J. J. Buccafusco– Methods of behavior analysis in neuroscience. – 2nd edition. – Boca Raton (FL): CRC Press, 2009. – Chapter 6.

4. Морфофункциональные изменения тромбоцитов в условиях лактат-ацидоза in vitro / Голубева Е. К., Пахрова О. А., Алексахина Е. Л. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. URL: https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=29509. (дата обращения: 25.05.2023)

5. Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study / M. Engström, U. Schött, B. Romner, P. Reinstrup // J. Trauma – InjInfect Crit Care. – 2006. – Vol. 61. – P. 624-628.

6. Шиффман, Ф. Дж. Патофизиология крови / Ф. Дж. Шиффман. Пер. с англ. М.: «Издательство БИНОМ». – 2014. – С. 25-38, 40-55.

7. Выявление состояния тромботической готовности у крыс при однократной сверхпороговой физической нагрузке разной продолжительности методом тромбоэластографии / Блажко А. А., Шахматов И. И., Ковалев И. В. [и др.] // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. – 2019 – Т. 12. – № 4. – С. 460-469.
8. Coordinated membrane ballooning and procoagulant spreading in human platelets / Agbani E. O., van den Bosch M. T., Brown E., [et al] // Circulation. – 2015. – Vol. 15. – № 132. – pp. 1414-1424.
9. Кормилицына, М. А. Особенности морфологии и осмотической резистентности тромбоцитов как результат преинкубации с донатором оксида азота in vitro у крыс / М. А. Кормилицына, Е. К. Голубева, О. А. Пахрова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=30466 (дата обращения: 17.05.2023).
10. Water channels inplatelet volume regulation / Lee J. S., Agrawal S. M., von Turkovich J. [et al.], Cell. Mol. Med. – 2012. – Vol. 4. – № 16. – pp. 945-949.
11. Agbani, E O. Aquaporins in platelet function / E. O. Agbani, A. W. Poole // Platelet. – 2021. – Vol. 32. – № 7. – pp. 895-901.
12. Evidence for shear-mediated Ca2+ entry through mechanosensitivecation channels in human platelets and a megakaryocytic cell line / Ilkan Z., Wright J. R., Goodall A. H. [et al] // J Biol Chem. – 2017. – Vol. 292. – pp. 9204-9217.
13. Aquaporin-1 regulates platelet procoagulant membrane dynamics and in vivo thrombosis / Agbani E. O., Williams C. M., Li Y. [et al] // JCI Insight. – 2018. – № 3 – P. e99062. URL: https://insight.jci.org/articles/view/99062. (дата обращения: 17.05.2023).
14. Misztal, T. Aquaporins in human platelets: intracellular localization and possible role in granule and lysosome secretion / T. Misztal, T. Rusak, J. Brańska-Januszewska // Acta Biochim Pol. – 2018. – Vol. 65. – pp. 555-566. DOI: 10.18388/abp.2018_2621.
15. Cyclic GMP-independent mechanisms contribute to the inhibition of platelet adhesion by nitric oxide donor: a role for α-actinin nitration / Marcondes S., Cardoso M. H. M., Morganti R. P. [et al] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 103. – № 9. – pp. 3434-3439.
16. Varga-Szabo,- D. Calcium signaling in platelets / D. Varga-Szabo, A. Braun, B. Nieswandt // J Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 7. – pp. 1057-1066

REFERENCES

1. Kraut J.A., Madias N.E. Lactic acidosis. *The new England journal of medicine*, 2014, vol. 371, no. 24, pp. 2309-2319.
2. Levy B., Desebbe O., Montemont C., Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock*, 2008, vol. 30, pp. 417-420.
3. Castagne V., Moser P., Porsolt R.D. Behavioral Assessment of antidepressant activity in rodents. Methods of behavior analysis in neuroscience. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press, 2009. Chapter 6.
4. Golubeva E.K., Pakhrova O.A., Aleksakhina E.L., Tomilova I.K., Sokolova M.A., Pigolkina E.I. Morphofunctional changes of thrombocytes in conditions of lactic acidosis in vitro. *Modern problems of science and education*, 2020, no. 1. Available at: https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=29509. (accessed 25.05.2023) (in Russ.)
5. Engström M., Schött U., Romner B., Reinstrup P. Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. *J. Trauma – InjInfect Crit Care*, 2006, vol. 61, pp. 624-628.
6. Schiffman F.J. Hematologic Pathophysiology. Translated from English. Moscow: BINOM Publishing House, 2014, pp. 25-38, 40-55. (in Russ.)
7. Blazhko A.A., Shakhmatov I.I., Kovalev I.V., Kiselev V.I., Bondarchuk Yu.A., Ulitina O.M., Alekseyeva O.V. Detection of the state of thrombotic readiness in rats under one-time suprathreshold physical activity of various durations by means of thromboelastography. *J. Sib. Fed. Univ. Biol.*, 2019, no. 12(4), pp. 460-469. (in Russ.)
8. Agbani E.O., van den Bosch M.T., Brown E., Williams C.M., Mattheij N.J.A., Cosemans J.M.E.M., Collins P.W., Heemskerk J.W.M., Hers I., Poole A.W. Coordinated membrane ballooning and procoagulant spreading in human platelets. *Circulation*, 2015, vol. 15, no. 132, pp. 1414-1424.
9. Kormilitsyna M.A., Golubeva E.K., Pakhrova O.A. Peculiarities of morphology and osmotic resistance of platelets as a result of preincubation with an in vitro nitroxide donator in rats. *Modern problems of science and education*, 2020, no. 6. Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=30466 (accessed 17.05.2023). (in Russ.)
10. Lee J.S., Agrawal S.M., von Turkovich J., Taatjes D.J., Walz D.A., Jena B.P. Water channels inplatelet volume regulation. *Cell. Mol. Med*, 2012, vol. 4, no. 16, pp. 945-949.

11. Agbani E.O., Poole A.W. Agbani E.O. Aquaporins in platelet function. *Platelet*, 2021, vol. 32, no. 7, pp. 895-901.
12. Ilkan Z., Wright J.R., Goodall A.H., Gibbins J.M., Jones C.I., Mahaut-Smith M.P. Evidence for shear-mediated Ca2+ entry through mechanosensitivecation channels in human platelets and a megakaryocytic cell line. *J Biol Chem*, 2017, vol. 292, pp. 9204-9217.
13. Agbani E.O., Williams C.M., Li Y., van den Bosch M.T., Moore S.F., Mauroux A., Hodgson L., Verkman A.S., Hers I., Poole A.W. Aquaporin-1 regulates platelet procoagulant membrane dynamics and in vivo thrombosis. *JCI Insight*, 2018, no. 3(e99062). Available at: https://insight.jci.org/articles/view/99062 (accessed: 17.05.2023).
14. Misztal T., Rusak T., Brańska-Januszewska J. Aquaporins in human platelets: intracellular localization and possible role in granule and lysosome secretion. *Acta Biochim Pol*, 2018, vol. 65, pp. 555-566. DOI: 10.18388/abp.2018_2621.
15. Marcondes S., Cardoso M.H.M., Morganti. R.P. et al. Cyclic GMP-independent mechanisms contribute to the inhibition of platelet adhesion by nitric oxide donor: a role for α-actinin nitration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103, no. 9, pp. 3434-3439.
16. Varga-Szabo D., Braun A., Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. *J Thromb Haemost*, 2009, vol. 7, pp. 1057-1066.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мария Андреевна Кормилицына – аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, e-mail: masia.socolova@mail.ru.
Елена Константиновна Голубева – профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, e-mail: elkgol@yandex.ru.
Ольга Александровна Пахрова – старший научный сотрудник, начальник НИЦ ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, e-mail: o.pakhrova@bk.ru.
Елена Львовна Алексахина – доцент кафедры физики и химии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, e-mail: alexakhina2013@yandex.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Maria Andreevna Kormilitsyna – Post-Graduate Student, Department of Normal Physiology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia, e-mail: masia.socolova@mail.ru.
Elena Konstantinovna Golubeva – Professor of the Normal Physiology Department, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia, e-mail: elkgol@yandex.ru.
Ol'ga Aleksandrovna Pakhrova – Senior Researcher, Head of the Research Center, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia, e-mail: o.pakhrova@bk.ru.
Elena L'vovna Aleksakhina – Associate Professor of the Physics and Chemistry Department, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia, e-mail: alexakhina2013@yandex.ru.

Для цитирования: Влияние максимальной мышечной нагрузки на гемостаз у крыс / М. А. Кормилицына, Е. К. Голубева, О. А. Пахрова, Е. Л. Алексахина // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_9

For citation: Kormilitsyna M.A., Golubeva E.K., Pakhrova O.A., Aleksakhina E.L. Effect of maximum muscle load for hemostasis in rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2023_07_03_9