

Рекомендовано д. мед. н., професором І. М. Риженко

УДК 615.03: 547.459.5: 614.873.23

DOI: 10.24959/cphj.17.1411

Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, І. А. Зупанець, І. А. Отрішко

Національний фармацевтичний університет

АГРЕГАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ ПІД ВПЛИВОМ ПРЕПАРАТІВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ГОСТРІЙ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ

Загальне та локальне охолодження є широко розповсюдженим фактором впливу довкілля на організм людини. Вплив холоду може виступати як пошкоджуючий фактор, викликаючи розвиток у тканинах деструктивних процесів різного ступеня, що спричиняє комплексну реакцію організму, функціонування якого в умовах гіпотермії значною мірою залежить від стану системи крові, зокрема від її реологічних властивостей.

Мета. З'ясувати вплив досліджуваних препаратів на стан гемостазу, у тому числі на агрегацію тромбоцитів в умовах гострої холодової травми.

Матеріали та методи. Дослідження виконано у літній період на білих щурах самцях масою 280-320 г (29 щурів), яких утримували в стандартних умовах віварію НФаУ відповідно до правил GLP.

Результати. Вивчено стан агрегації тромбоцитів та ректальну температуру після гострої холодової травми (загального охолодження) у щурів. При використанні «Глюкозаміну-С БХФЗ» та глюкозаміну гідрохлориду (Г г/х) вірогідно збільшувалась ректальна температура відносно групи контрольної патології, що свідчить про покращення стану тварин. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) викликала загибель 50 % щурів та не впливала на зниження температури. Холодова травма супроводжувалась значним (в 1,7 рази) зростанням ступеня АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів та її швидкості в 1,6-1,9 рази. «Глюкозамін-С БХФЗ» та Г г/х вірогідно зменшували ступінь АДФ-індукованої агрегації, не поступаючись АСК, та тенденційно – швидкість цього процесу.

Висновки. На відміну від помірного антиагрегантного ефекту «Глюкозаміну-С БХФЗ» та Г г/х на моделі адреналін-індукованої агрегації АСК чинила надмірний ефект, зменшуючи ступінь агрегації в 1,5 рази відносно інтактного контролю, що свідчить про небезпеку кровотеч та обґрунтовує переваги препаратів глюкозаміну як фригопротекторів.

Ключові слова: холодова травма; глюкозаміну гідрохлорид; ацетилсаліцилова кислота; агрегація тромбоцитів; фригопротекторна дія

Ye. V. Bondarev, S. Yu. Shtrygol, I. A. Zupanets, I. A. Otrishko

National University of Pharmacy

Platelet aggregation under the action of drugs of glucosamine hydrochloride and acetylsalicylic acid in acute cold injury

General and local cooling is a common factor of the effect of the environment on the human body. Exposure to cold can act as a damaging factor causing development of the destructive processes with the various degree of severity in tissues. It causes a complex reaction in the organism, which functioning in conditions of hypothermia greatly depends on the state of the blood system, including its rheological properties.

Aim. To determine the effect of the drugs studied on hemostasis, including platelet aggregation under conditions of acute cold injury.

Materials and methods. The study was performed in summer on white rats male weighing 280-320 g (24 rats); they were kept in standard vivarium conditions in accordance with the GLP rules.

Results. The state of platelet aggregation and the rectal temperature after acute cold injury (general cooling) in rats has been studied. When using "Glucosamine-C BCPP" and glucosamine hydrochloride the rectal temperature significantly increased in relation to the control pathology group, it indicated the improved condition of the animals. Acetylsalicylic acid (ASA) caused death of 50 % of the rats and did not affect the temperature decrease. Cold injury was accompanied by a significant (1.7 times) increase in the extent of ADP- and epinephrine-induced platelet aggregation, and the speed increased by 1.6-1.9 times. "Glucosamine-C BCPP" and glucosamine hydrochloride significantly reduced the intensity of ADP-induced aggregation, not being inferior ASA, and the rate of this process was at the trend level.

Conclusions. In contrast to the moderate antiplatelet effect of "Glucosamine-C BCPP" and glucosamine hydrochloride on the model of adrenaline-induced aggregation ASA caused an excessive effect with 1.5 times reduction in the intensity of aggregation compared to the intact control. This fact indicates the danger of bleedings and confirms the benefits of drugs of glucosamine as frigoprotective agents.

Key words: cold injury; glucosamine hydrochloride; acetylsalicylic acid; platelet aggregation; frigoprotective action

Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, И. А. Зупанец, И. А. Отришко

Национальный фармацевтический университет

Агрегация тромбоцитов под воздействием лекарственных препаратов глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты при острой холодовой травме

Общее и локальное охлаждение – широко встречающиеся факторы влияния окружающей среды на организм человека. Влияние холода может выступать как повреждающий фактор, вызывающий развитие в тканях деструктивных процессов разной степени, который провоцирует комплексную реакцию организма, а его функционирование в условиях гипотермии в значительной степени зависит от состояния системы крови, в том числе реологических показателей.

Цель работы. Изучить влияние исследуемых препаратов на состояние гемостаза, в том числе на агрегацию тромбоцитов в условиях холодовой травмы.

Материалы и методы. Исследования выполнены в летний период на белых крысах самцах массой 280-320 г (29 крыс), которых содержали в стандартных условиях вивария НФаУ согласно правил GLP.

Результаты. Исследовано состояние агрегации тромбоцитов и ректальной температуры после острой холодовой травмы (общего охлаждения) у крыс. При использовании «Глюкозамина-С БХФЗ» и глюкозамина гидрохлорида (Г г/х) достоверно увеличивалась ректальная температура по отношению к группе контрольной патологии, что свидетельствует об улучшении состояния животных. Ацетилсалициловая кислота (АСК) вызывала гибель 50 % крыс и не влияла на снижение температуры. Холодовая травма сопровождалась значительным (в 1,7 раза) повышением степени АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и их скорости в 1,6-1,9 раза. «Глюкозамин-С БХФЗ» и Г г/х достоверно снижали степень АДФ-индуцированной агрегации, не уступая АСК, и на уровне тенденции – скорость этого процесса.

Выводы. В отличие от умеренного антиагрегантного действия «Глюкозамина-С БХФЗ» и Г г/х на модели адреналин-индуцированной агрегации АСК оказывала чрезмерный эффект, уменьшая степень агрегации в 1,5 раза по отношению к интактному контролю, что свидетельствует об опасности кровотечений и подтверждает преимущества препаратов глюкозамина как фригопротекторов.

Ключевые слова: холодовая травма; глюкозамина гидрохлорид; ацетилсалициловая кислота; агрегация тромбоцитов; фригопротекторное действие

Загальне та локальне охолодження є широко розповсюдженим фактором впливу докільця на організм людини. Холодові травми зустрічаються у всіх частинах нашої планети і в структурі травм становлять від 3 до 10 % та супроводжуються значною інвалідизацією і летальністю до 53 % при загальному переохолодженні [1].

Останнім часом простежується тенденція до збільшення кількості постраждалих від холодових травм у регіонах з помірним кліматом. Так, в Україні щороку реєструють понад 12000 таких випадків [2].

Вплив холоду може виступати як пошкоджуючий фактор, викликаючи розвиток у тканинах деструктивних процесів різного ступеня. Він проковує комплексну реакцію організму, функціонування якого в умовах гіпотермії значною мірою залежить від стану системи крові, зокрема від її реологічних властивостей [3]. Виразність реакції з боку системи гемостаза залежить від швидкості віддачі тепла, фізико-хімічних властивостей середовища, що викликає переохолодження, а також від температури тіла [4].

Зсуви температурного гомеостазу стимулюють порушення функцій ендотелію, активацію механізмів захисту та появу недоокиснених продуктів. Так, у хворих з відмороженнями відбувається скорочення часу зсідання крові, тромбінового, протромбінового часу, активованого часткового тромбо-пластинового часу, підвищення концентрації фібриногену та гальмування фібринолізу [5]. Розвиток тромботичних ускладнень

у постраждалих спостерігається впродовж 1-2 діб холодової травми.

Відомості про стан системи гемостаза при загальній гіпотермії різняться. Так, існують дані про зсув гемостатичного потенціалу крові у бік гіпокоагуляції [6]. У роботах [7, 8, 9], навпаки, показано розвиток стану тромботичної готовності, яка переходить у тромбози після виходу з гіпотермії. Однак у цитованих роботах висновки часто ґрунтуються лише на базових методиках дослідження системи гемостаза.

У попередніх дослідженнях встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х), який має проти-запальні властивості та низку інших видів фармакологічної активності, виявляє виразну фригопротекторну дію. На моделі гострого загального охолодження Г г/х у дозі 50 мг/кг покращує показники виживаності тварин, рухової активності, тонус м'язів, координацію рухів і фізичну витривалість, а також нормалізує функціональний стан нирок у відновному періоді, перевершуючи ацетилсалицилову кислоту (АСК) [10, 11, 12]. Всі ці переваги обґрунтовують доцільність поглиблених досліджень Г г/х як потенційного фригопротектора.

В Україні зареєстрована дієтична добавка, яка містить Г г/х – капсули «Глюкозамін-С БХФЗ», до складу яких входять глюкозаміну гідрохлорид 0,3 г, кислота аскорбінова 0,025 г та допоміжні речовини. Попередні дослідження «Глюкозаміну-С БХФЗ» при внутрішньошлунковому введенні на моделі гострого загального охолодження виявили вірогідне збільшення часу жит-

Таблиця 1

Ректальна температура (t° C) у щурів до та після гострої холодової травми, (n = 26)

Період спостереження	Інтактний контроль (n = 5)	Холодова травма			
		контрольна патологія (n = 5)	АСК (n = 3)	«Глюкозамін-С БХФЗ» (n = 6)	Г г/х (n = 7)
Вихідний стан	38,1±0,13	38,0±0,12	37,9±0,07	37,9±0,12	38,0±0,10
Через 15 хв після впливу холоду	–	31,4±0,08*	31,7±0,27*^	32,2±0,16*#^	32,8±0,21*#
% зниження температури відносно вихідного стану	–	–17,5 %	–16,8 %	–15,5 %	–13,9 %

Примітки:

1) * – вірогідно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;

2) # – вірогідно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;

3) ^ – вірогідно по відношенню до групи Г г/х, $p < 0,05$.

тя щурів відносно тварин групи контрольної патології. Фригопротекторний ефект «Глюкозаміну-С БХФЗ» зумовлений переважно Г г/х, а роль аскорбінової кислоти, яка теж відома як фригопротектор, менша [13].

Отже, з'ясування впливу досліджуваних препаратів на стан гемостазу, у тому числі й на агрегацію тромбоцитів в умовах гострої холодової травми становить безсумнівний науковий та практичний інтерес.

Мета дослідження – визначення впливу Г г/х, «Глюкозаміну-С БХФЗ» та АСК на стан АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів за гострої холодової травми в експерименті на щурах.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у літній період на білих щурах самцях масою 280-320 г (29 щурів), яких утримували в стандартних умовах віварію НФаУ відповідно до правил GLP. При роботі виконували вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [14].

Для моделювання холодової травми щурів вміщували в індивідуальні пластикові клітки без обмеження доступу повітря, які поміщали до морозильної камери «Nord Inter-300» при -18°C на 3 години [11].

Ректальну температуру у тварин визначали цифровим термометром WSD-10 перед охолодженням та через 15 хв після завершення впливу холоду. Досліджувальні препарати АСК («Вауер», Німеччина), «Глюкозамін-С БХФЗ» (Україна), субстанцію Г г/х (Sigma-Aldrich, Німеччина) та 0,9 % розчин NaCl (контроль) вводили у вигляді водного розчину внутрішньошлунково (в/ш) у профілактичному режимі за 30 хв до холодової травми.

Тварин розділили на 5 груп відповідно до препарату, який вони одержували: 1 група – інтактний контроль (n = 5), тваринам вводили розчин

NaCl (1 мл/100 г); 2 група – контрольна патологія, тваринам вводили розчин NaCl (1 мл/100 г) + холодова травма (n = 5); 3 – група АСК (25 мг/кг) + холодова травма (n = 6); 4 – група «Глюкозамін-С БХФЗ» у дозі 82,5 мг/кг (ця доза еквівалентна 50 мг/кг Г г/х) + холодова травма (n = 6); 5 – група Г г/х (50 мг/кг) + холодова травма (n = 7).

Як інтегральний критерій ступеня тяжкості холодової травми обрано ректальну температуру. Через 15 хв після охолодження оцінювали агрегацію тромбоцитів, яку визначали на приладі AP 2110 SOLAR (Беларусь) [15]. Як індуктори агрегації використовували аденозиндифосфат («Технологія-Стандарт», Росія) та адреналіну тарtrat (ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) в об'ємі 50 мкл.

Для статистичної обробки результатів використовували критерій Стьюдента при нормальному розподілі, при його відсутності – непараметричний критерій W Вайта. Проводили кореляційний аналіз за Спірменом. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Під впливом АСК спостерігалась 50 % летальність (3 щури з 6) на тлі холодової травми наприкінці третьої години. В інших групах летальність була відсутня. При аналізі ректальної температури через 15 хв після закінчення холодового впливу відзначена гіпотермія різної виразності, що віддзеркалює тяжкість стану тварин. Так, у групі контрольної патології температура знижувалася на 17,5 %, у групі тварин, яким вводили АСК, – на 16,8 %, «Глюкозамін-С БХФЗ» – на 15,5 %, Г г/х – на 13,9 %, (табл. 1). Отже, під впливом обох препаратів глюкозаміну ступінь гіпотермії був меншим.

У групі контрольної патології під впливом холодової травми вірогідно підвищувались ступінь і швидкість агрегації тромбоцитів як АДФ-

Таблиця 2

Показники АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у щурів після гострої холодової травми, (n = 26)

Показники	Групи тварин				
	інтактний контроль (n = 5)	Холодова травма			
		контрольна патологія (n = 5)	АСК (n = 3)	«Глюкозамін-С БХФЗ» (n = 6)	Г г/х (n = 7)
АДФ-індукована агрегація					
Ступінь агрегації, %	33,12±2,37	56,4±1,79*	39,2±1,03#^	43,67±1,72*#	46,77±2,18*#
Швидкість агрегації (30 с), %/хв	24,9±1,38	38,66±1,88*	30,93±1,81*#	36,05±0,66*©	36,13±0,65*©
Адреналін-індукована агрегація					
Ступінь агрегації, %	21,28±1,74	35,38±2,00*	14,00±0,85*#^	30,92±0,98*©	31,89±1,27*©
Швидкість агрегації (30 с), %/хв	20,82±2,30	39,16±1,03*	17,63±0,78#^	31,03±0,74*#©	32,36±0,85*#©

Примітки:

- 1) * – вірогідно по відношенню до інтактного контролю, $p < 0,05$;
- 2) # – вірогідно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$;
- 3) ^ – вірогідно по відношенню до групи Г г/х, $p < 0,05$;
- 4) © – вірогідно по відношенню до групи АСК, $p < 0,05$.

(в 1,7 та 1,6 рази), так і адреналін-індукованої (в 1,7 та 1,9 рази) відповідно відносно інтактного контролю (табл. 2). Ці порушення в системі тромбоцитарного гемостазу на тлі гострої холодової травми свідчать про підвищену готовність до тромбоутворення.

Спостерігали вірогідне зниження показників ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів під впливом АСК як АДФ- (у 1,4 та 1,2 рази), так і адреналін-індукованої (у 2,5 та 2,2 рази) відповідно проти групи контрольної патології (табл. 2).

АСК – класичний антитромбоцитарний препарат з виразною протизапальною дією. За рахунок інгібування тромбоксансинтази тромбоцитів АСК пригнічує утворення тромбоксану А₂, виявляючи антиагрегаційний ефект [16], що й мало місце в експерименті. Це може призводити до кровотеч [17, 18].

Г г/х спричиняє вірогідне зниження ступеня та швидкості агрегації тромбоцитів при індукції АДФ (в 1,2 та 1,1 рази) та адреналіном (в 1,1 та 1,2 рази) стосовно групи контрольної патології. Це відповідає даним літератури про те, що Г г/х може пригнічувати агрегацію тромбоцитів [19], підсилювати дію непрямих антикоагулянтів, антиагрегантів та фібринолітиків. Під впливом дієтичної добавки «Глюкозамін-С БХФЗ» вірогідно знижувались ступінь і швидкість АДФ (в 1,3 та 1,1 рази) та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (у 1,1 та 1,3 рази) стосовно групи контрольної патології. Дещо нижчий ступінь агрегації тромбоцитів під впливом дієтичної добавки, можливо, пов'язаний з аскорбіновою кислотою у складі «Глюкозаміну-С БХФЗ»,

яка підсилює антиагрегантний ефект [20]. Отже, простежується чітка тенденція до нормалізації швидкості та ступеня агрегації при обох видах індукції агрегації.

Адреналін як гормон стресу бере участь у механізмах розвитку холодової травми. Його концентрація в крові при цьому закономірно зростає. Адреналін викликає складну реакцію з боку серцево-судинної та нервової систем, що скеровано на інтенсифікацію, централізацію кровообігу та збільшення термогенезу, проте він може сприяти тромбоутворенню за рахунок стимуляції агрегації тромбоцитів [21]. Застосування АСК у цих умовах може бути небезпечним, оскільки цей препарат пригнічує адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів дуже інтенсивно, що загрожує кровотечею. З урахуванням цієї обставини та слабшого порівняно з обома препаратами глюкозаміну впливу на температуру тіла тварин, яких піддавали загальному охолодженню, а також летальних наслідків АСК слід вважати менш ефективним та більш небезпечним фригопротектором, ніж Г г/х та «Глюкозамін-С БХФЗ».

Кореляційний аналіз виявив такий зв'язок між температурою тіла та агрегацією тромбоцитів: в інтактному контролі існує слабкий зв'язок між ректальною температурою та ступенем АДФ- та адреналін-індукованої агрегації ($\rho = 0,238$ і $\rho = 0,175$ відповідно), зв'язок між температурою та швидкістю агрегації відповідної індукції також слабкий ($\rho = 0,225$ і $\rho = -0,025$).

В умовах гострого загального охолодження характер кореляційного зв'язку змінюється. Так, у групі контрольної патології з'являється

від'ємний зв'язок середньої сили між ректальною температурою та ступенем АДФ- та адреналін-індукованої агрегації, тобто, що нижча температура тіла, то інтенсивніша агрегація ($\rho = -0,600$ і $\rho = -0,600$ відповідно). Зв'язок між температурою та швидкістю агрегації середньої сили від'ємний при АДФ- ($\rho = -0,500$) та середньої сили додатний при адреналін-індукованій агрегації ($\rho = 0,600$).

Виявлено нормалізацію зв'язку між температурою тіла та агрегацією тромбоцитів під дією Г г/х. Зв'язок між ректальною температурою та ступенем АДФ- та адреналін-індукованої агрегації стає додатним – відповідно середньої сили та слабким ($\rho = 0,455$, $\rho = 0,134$). Зв'язок між температурою тіла та швидкістю АДФ-індукованої агрегації є додатним ($\rho = 0,420$), а адреналін-індукованої – слабким від'ємним ($\rho = -0,188$), наближаючись до показників інтактних щурів.

Під дією «Глюкозаміну-С БХФЗ» зв'язок між температурою тіла та агрегацією тромбоцитів теж нормалізується. Щодо ступеня агрегації, то при індукції АДФ він стає слабким від'ємним ($\rho = -0,100$), при індукції адреналіном – додатним середньої сили ($\rho = 0,560$). Щодо швидкості – відповідно додатним середньої сили ($\rho = 0,36$) і слабким від'ємним ($\rho = -0,100$).

При використанні АСК сила зв'язку між температурою тіла та агрегацією тромбоцитів зростає, а його напрям змінюється. Так, стосовно ступеня АДФ-індукованої агрегації він стає сильним додатним ($\rho = 1$), адреналін-індукованої – середньої сили від'ємним ($\rho = -0,500$). Зв'язок між температурою тіла та швидкістю АДФ-індукованої агрегації – сильний від'ємний ($\rho = -1$), адреналін-індукованої – середньої сили додатний ($\rho = 0,500$). Отже, обидва препарати глюкозаміну, на відміну від АСК, сприяють відновленню фізіологічної залежності агрегаційної здатності тромбоцитів від температури тіла.

ВИСНОВКИ

1. Гостре загальне охолодження у щурів при температурі $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 3 годин не супроводжувалось летальністю в групах контрольної патології, глюкозаміну гідрохлориду та «Глю-

козаміну-С БХФЗ», проте на тлі профілактичного введення АСК (25 мг/кг) летальність складала 50 %. Зниження ректальної температури в середньому на $6,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ свідчить про тяжкий стан щурів групи контрольної патології. У групах тварин, яким вводили глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг) і «Глюкозамін-С БХФЗ» в еквівалентній за глюкозаміном дозі (82,5 мг/кг), спостерігали вірогідне збільшення ректальної температури стосовно контрольної патології. Ацетилсаліцилова кислота (25 мг/кг) не впливала на знижену при холодовій травмі температуру.

2. У групі контрольної патології під впливом холодової травми спостерігалось вірогідне підвищення ступеня та швидкості АДФ- та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів стосовно інтактного контролю.

3. Під впливом АСК вірогідно знижувався ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів по відношенню до групи контрольної патології, в той час як ступінь адреналін-індукованої агрегації був вірогідно нижче навіть за показник інтактного контролю.

4. Дієтична добавка «Глюкозамін-С БХФЗ» та глюкозаміну гідрохлорид при АДФ- та адреналін-індукованій агрегації тромбоцитів знижують ступінь та швидкість агрегації відносно групи контрольної патології, дещо поступаючись АСК.

5. В інтактних тварин кореляційний зв'язок між температурою тіла та агрегацією тромбоцитів слабкий. Проте при холодовій травмі у групі контрольної патології з'являється від'ємний зв'язок середньої сили між температурою та ступенем або швидкістю агрегації. Препарати глюкозаміну, на відміну від ацетилсаліцилової кислоти, нормалізують цей зв'язок.

6. Результати досліджень обґрунтовують доцільність використання препаратів глюкозаміну – дієтичної добавки «Глюкозамін-С БХФЗ» та глюкозаміну гідрохлориду як фригопротекторів. Ацетилсаліцилова кислота має нестабільний фригопротекторний ефект та може викликати надмірне зниження агрегації тромбоцитів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Дмитриев, А. Холодовые и тепловые травмы / А. Дмитриев // Гражданская защита. – 2012. – № 3. – С. 56-58.
2. Олійник, Г. А. Патолофізіологія холодового шоку / Г. А. Олійник // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 8 (55). – С. 16-21.
3. Абиєв, З. А. Анализ влияния холодовых воздействий на организм человека / З. А. Абиєв, Н. Н. Кленин, И. Н. Маслова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 54-58.
4. Савченко, А. П. Механизмы функционирования тромбоцитарного гемостаза / А. П. Савченко, И. Н. Медведев // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10. – С. 28-30.
5. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей / К. Г. Шаповалов, В. А. Сизоненко, Е. А. Томина и др. // Травматол. ортопедия. – 2008. – № 2. – С. 53-56.
6. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding [Електронний ресурс] / D. R. Edoardo, A. L. Sibylle, R. Tufano, Z. M. Geremia // Minerva Anesthesiol. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/260645691_Coagulopathy_induced_by_acidosis_hypothermia_and_hypocalcaemia_in_severe_bleeding.
7. Effects of low temperature on shear-induced platelet aggregation and activation / J. N. Zhang, J. Wood, A. L. Bergeron et al. // J. Trauma. – 2004. – P. 216-223.

8. Сизоненко, В. А. Классификация и диагностика местной холодовой травмы / В. А. Сизоненко, А. В. Михайличенко, К. Г. Шаповалов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 134-135.
9. Шаповалов, К. Г. Изменения агрегационных свойств тромбоцитов у больных с местной холодовой травмой / К. Г. Шаповалов // Дальневосточный мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 33-34.
10. Бондарев, Є. В. Нейропротекторні властивості глюкозаміну гідрохлориду на тлі гострого загального охолодження / Є. В. Бондарев // Наук.-практ. конф. за міжнар. участю та школою молодих вчених «Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно-сольового обміну», м. Харків, 1-3 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 8-10.
11. Бондарев, Є. В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 47-49.
12. Бондарев, Є. В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан центральної нервової системи та фізичну витривалість мишей після гострого загального охолодження / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Укр. біофармац. журн. – 2010. – № 5 (10). – С. 60-65.
13. Bondarev, E. V. The frigoprotective effect of "Glucosamine C-BCPP" dietary supplement and the role of its components / E. V. Bondarev, S. Yu. Shtrygol', Yu. Yu. Shtrygol', A. S. Shalamay // Вісник фармації. – 2016. – № 2. – С. 48-50.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
15. Анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110: Паспорт СОЛ 2.850.003-01 ПС. – Республика Беларусь, Минск. – 27 с.
16. Бездетко, Н. В. Фармакокинетика ацетилсалициловой кислоты: мысли и факты / Н. В. Бездетко // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – № 3 (36). – С. 28-31.
17. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Форма Т, 2006. – 208 с.
18. Оценка эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Волков, О. Е. Запровальная, А. Э. Багрий и др. // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 5. – С. 50-59.
19. Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans [Електронний ресурс] / J. Hua, S. Suguro, K. Iwabuchi et al. // Inflammation Research. – 2005. – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/8075993_Glucosamine_a_naturally_occurring_amino_monosaccharide_suppresses_the_ADP-mediated_platelet_activation_in_humans.
20. Oral vitamin C reduces arterial stiffness and platelet aggregation in humans / I. B. Wilkinson, I. L. Megson, H. MacCallum et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol. 34 (5). – P. 690-693.
21. Повреждения клеток эндотелия и динамика цитокинов у больных в разные периоды местной холодовой травмы / К. Г. Шаповалов, Е. А. Томина, Ю. А. Витковский и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 6. – С. 126-128.

References

1. Dmitriev, A. (2012). *Grazhdanskaia zaschita*, 3, 56–58.
2. Oliinyk, G. A. (2013). *Meditryna neotlozhnykh sostoianii*, 8 (55), 16–21.
3. Abiev, Z. A. Klenin, N. N., Maslova, I. N. (2007). *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsyny*, 10 (2), 54–58.
4. Savchenko, A. P., Medvedev, I. N. (2009). *Fundamentalnye issledovaniia*, 10, 28–30.
5. Shapovalov, K. G., Sizonenko, V. A., Tomina, E. A. et al. (2008). *Travmatol. Ortopediya*, 2, 53–56.
6. Edoardo, D. R., Sibylle, A. L., Tufano, R., Geremia, Z. M. (2014). Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anesthesiol.* Available at: https://www.researchgate.net/publication/260645691_Coagulopathy_induced_by_acidosis_hypothermia_and_hypocalcaemia_in_severe_bleeding.
7. Zhang, J. N., Wood, J., Bergeron, A. L. et al. (2004). Effects of low temperature on shear-induced platelet aggregation and activation. *J. Trauma*, 57 (2), 216–223.
8. Sizonenko, V. A., Mihaylichenko, A. V., Shapovalov, K. G. (2008). *Byul. VSNtS SO RAMN*, 3, 134–135.
9. Shapovalov, K. G. et al. (2007). *Dalnevostochnyi meditsinskiy zhurnal*, 4, 33–34.
10. Bondarev, E. V. (2014). *Nefroprotektorni vlastivosti gliukozaminu gidrohloridu na tli gostrogo zagalnogo oholodzhennia*. Kharkiv, 8–10.
11. Bondarev, E. V., Shtrygol, S. Yu. (2010). *Klinichna farmatsiia – Clinical pharmacy*, 14 (4), 47–49.
12. Bondarev, E. V., Shtrygol, S. Yu. (2010). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 5 (10), 60–65.
13. Bondarev, E. V., Shtrygol, S. Yu., Shtrygol, Yu. Yu., Shalamai, A. S. (2016). *Visnyk farmatsii – News of pharmacy*, 2, 48–50.
14. Mironova, A. N. (Ed.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. 1*. Moscow: Hrif i K, 944.
15. *Analizator agregatsii trombotsitov AR 211*. Passport SOL 2.850.003–01 PS. Minsk, 27.
16. Bezdetko, N. V. (2015). *Ratsionalnaia farmakoterapiia*, 3 (36), 28–31.
17. Momot, A. P. (2006). *Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki*. Saint Petersburg: Forma T, 208.
18. Volkov, V. I., Zaproválnaia, O. E., Bagrii, A. E. et al. (2012). *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 5, 50–59.
19. Hua, J., Suguro, S., Iwabuchi, K. (2005). Glucosamine, a naturally occurring amino monosaccharide, suppresses the ADP-mediated platelet activation in humans. *Inflammation Research*. Available at: https://www.researchgate.net/publication/8075993_Glucosamine_a_naturally_occurring_amino_monosaccharide_suppresses_the_ADP-mediated_platelet_activation_in_humans.
20. Wilkinson, I. B., Megson, I. L., MacCallum, H. et al. (1999). Oral vitamin C reduces arterial stiffness and platelet aggregation in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 34 (5), 690–693.
21. Shapovalov, K. G., Tomina, E. A., Vitkovskii, Yu. A. (2006). *Biulleten' VSNtS SO RAMN* 6, 126–128.

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Бондарев Є. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет
Bondarev Ye. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, associate professor of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy

Бондарев Е. В., кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет

Штриголь С. Ю., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

Shtrygol S. Yu., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy

Штриголь С. Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Национальный фармацевтический университет

Зупанець І. А., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Zupanets I. A., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy

Зупанец И. А., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет

Отришко І. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Otrishko I. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, associate professor of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy

Отришко И. А., кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12, кафедра фармакології НФаУ. +38 057 706 30 69.

E-mail: jackbond@list.ru

Mailing address: 12, Kulikovska str., Kharkiv, 61002, Pharmacology Department, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 69.

E-mail: jackbond@list.ru

Адрес для переписки: 61002, г. Харьков, ул. Куликовская, 12, кафедра фармакологии НФаУ. +38 057 706 30 69.

E-mail: jackbond@list.ru

Надійшла до редакції 12.01.2017 р.