

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-811-814>

УДК 612.067

© Кузичкин Д.С., Чистоходова С.А., 2020

Кузичкин Д.С., Чистоходова С.А.

Взаимосвязь показателей гемостаза с динамикой стероидных гормонов здоровых испытуемых-добровольцев в условиях 120-суточной изоляции в гермообъекте

ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, 76А, Москва, Россия, 123007

Введение. Оценка взаимосвязей гемостаза и стероидных гормонов является актуальным направлением исследований в связи с высоким риском развития геморрагий и, особенно, тромбоэмболических осложнений при их аномальном состоянии, но в условиях длительной изоляции это практически не изучено.**Цель исследования** — изучить взаимосвязи показателей гемостаза и стероидных гормонов участников 120-суточной изоляции в гермообъекте.**Материалы и методы.** До 3 раз во время и на 7-е сутки после 120-суточной изоляции проводилось взятие проб венозной крови у членов международного экипажа (3 мужчины и 3 женщины) для измерения концентраций кортизола, альдостерона, общего тестостерона, связывающего половые гормоны глобулина, определения индекса свободных андрогенов и оценки 9 показателей гемостаза.**Результаты.** В условиях длительной изоляции выявлена взаимосвязь стероидных гормонов с активностью прокоагулянтного звена гемостаза и состоянием плазминовой и антиплазминовой систем.**Выводы.** Антропометрические и гормональные показатели в условиях изоляции были значимо взаимосвязаны с динамикой международного нормализованного отношения, активированного парциального тромбoplastинного времени, фибриногена, антитромбина III, плазминогена, α 2-антиплазмина и протеина С, причем пол обследуемых существенно влиял только на активность α 2-антиплазмина, а наиболее выраженное влияние на гемостаз в условиях изоляции оказывали возраст волонтеров и динамика тестостерона.**Ключевые слова:** изоляция; стероидные гормоны; гемостаз**Для цитирования:** Кузичкин Д.С., Чистоходова С.А. Взаимосвязь показателей гемостаза с динамикой стероидных гормонов здоровых испытуемых-добровольцев в условиях 120-суточной изоляции в гермообъекте. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 811–814. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-811-814>**Для корреспонденции:** Чистоходова Светлана Александровна, сотр. лаб. медицинской биохимии и нейроэндокринологии ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук». E-mail: abcdefg.ru@li.ru**Финансирование.** Работа выполнена под руководством И.А. Ничипорука по программам фундаментальных исследований ГНЦ РФ-ИМБП РАН № 63.2 и № 65.1.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 04.09.2020 / Дата принятия к печати: 19.10.2020 / Дата публикации: 03.12.2020

Dmitry S. Kuzichkin, Svetlana A. Chistokhodova

Relationship of hemostasis indicators with the dynamics of steroid hormones in healthy test volunteers in 120-day isolation in a hermetic facility

The Russian Federation State Research Center — Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, 76a, Khoroshevskoe highway, Moscow, 123007

Introduction. Evaluation of the relationship between hemostasis and steroid hormones is an important area of research due to the high risk of hemorrhages and, especially, thromboembolic complications in their abnormal state, but this has not been practically studied in long-term isolation.**The aim of study** was to study the relationship between hemostasis and steroid hormones of participants in 120 — day isolation in a hermetic object.**Materials and methods.** Before, 3 times during and on the 7th day after 120-day isolation, venous blood samples were taken from the international crew members (3 men and 3 women) to measure the concentrations of cortisol, aldosterone, total testosterone, sex hormone-binding globulin, determine the free androgen index, and evaluate 9 hemostasis indicators.**Results.** In conditions of long-term isolation, the relationship of steroid hormones with the activity of the procoagulant hemostasis link and the state of the plasmin and antiplasmin systems was revealed.**Conclusions.** Anthropometric and hormonal parameters in isolation were significantly correlated with the dynamics of the international normalized ratio, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin III, plasminogen, α 2-antiplasmin and protein C, and the gender of the subjects significantly affected only the activity of α 2-antiplasmin, and the age of volunteers and the dynamics of testosterone had the most pronounced effect on hemostasis in isolation.**Keywords:** isolation; steroid hormones; hemostasis**For citation:** Kuzichkin D.S., Chistokhodova S.A. Relationship of hemostasis indicators with the dynamics of steroid hormones in healthy test volunteers in conditions of 120-day isolation in a hermetic facility. *Med. труда i prom. ekol.* 2020; 60(11): 811–814. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-811-814>**For correspondence:** Svetlana A. Chistokhodova, Researcher of the Laboratory of Medical Biochemistry and Neuroendocrinology, Russian Federation State Research Center — Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences. E-mail: abcdefg.ru@li.ru**Information about authors:** Kuzichkin D.S. <https://orcid.org/0000-0003-2252-6380>Chistokhodova S.A. <https://orcid.org/0000-0003-2915-8090>**Funding.** The work was carried out under the supervision of I.A. Nichiporuk under the programs of fundamental research of the GNTC RF-IMBP RAS No. 63.2 and No. 65.1.

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

Received: 04.09.2020 / Accepted: 19.10.2020 / Published: 03.12.2020

Введение. Изучение влияния стероидных гормонов на гемостаз является актуальным направлением, как научного поиска, так и клинической медицины [1–5]. Это связано с риском развития геморрагий и особенно тромбозомболических осложнений при преморбидных особенностях гормонального статуса, использовании пероральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, приеме анаболических стероидов [1–3], эндокринопатиях и лечении артериальной гипертензии [4, 5]. При этом практически не изучены особенности взаимосвязи гормонального статуса и состояния гемостаза у здоровых обследуемых в условиях длительной изоляции, сопровождаемых гиподинамией, монотонией окружения и другими ограничениями привычного образа жизни, что особенно актуально во время профилактической изоляции в период эпидемиологических событий последнего времени.

Цель исследования — изучить взаимосвязи показателей гемостаза и стероидных гормонов участников 120-суточной изоляции в гермообъекте.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 6 испытуемых-добровольцев, прошедших медицинский и психологический отбор и подписавших информированное согласие. Экипаж 120-суточной изоляции состоял из 3 мужчин 31–44 лет и 3 женщин 28–33 лет. Протокол эксперимента № 501 был утвержден 18 февраля 2019 г. комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — ИМБП РАН.

До начала (за 31-и сутки), на 37-е, 63-и, 120-е и на 7-е сутки после изоляции у обследуемых утром, натощак про-

водилось взятие венозной крови для измерения показателей гемостаза и стероидных гормонов.

В пробах плазмы крови на автоматическом коагулометре «СА-1500» («Systemex», Япония) определяли: величины активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена, активность антитромбина III (АТ-III) и протейна С, концентрации плазминогена (ПГ), активность α2-антиплазмина (АП), а также содержание D-димера.

В сыворотке крови измеряли концентрации кортизола, альдостерона, общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), с помощью тест-наборов («DBC», Канада) на аппаратуре фирмы «BIO-RAD» (США). Также рассчитывали индекс свободных андрогенов (ИСА) по формуле: ИСА(%)=(общий тестостерон/ГСПГ)*100.

При анализе данных учитывали пол, возраст, рост, массу тела и индекс массы тела (ИМТ). Вычисления и расчеты проводили методами вариационной статистики с применением программы *Statistica for Windows*, версия 7.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий показателей определяли по непараметрическим критериям Колмогорова-Смирнова и медианного теста, а взаимосвязи между ними — по значимости коэффициентов линейной корреляции Пирсона и результатам множественного корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. При среднем росте обследуемых

Таблица 1 / Table 1

Антропометрические параметры, показатели гемостаза и концентрации гормонов у обследуемых (M±m; n=6)
Anthropometric parameters, indicators of hemostasis and hormone concentration in the subjects (M±m; n=6)

Показатели	Референсные значения	Период изоляции, сутки				
		-31 (фон)	37	63	120	+7
Масса тела	49–82 кг	68,8±5,2	67,4±4,9	66,7±4,9	66,7±4,8	66,6±4,6
Индекс массы тела	18–25 кг/м ²	22,6±1,2	22,1±1,0	21,9±0,9	21,8±0,8	21,8±0,7
МНО	0,85–1,15 ед.	1,02±0,03	1,04±0,01	1,06±0,01	1,02±0,01	0,99±0,01
АПТВ	26–36 сек	44,0±2,0	40,8±0,4	39,7±1,0	39,6±1,3	38,0±0,8*
Фибриноген	1,8–3,5 г/л	1,9±0,1	1,9±0,1	2,0±0,1	2,1±0,1	2,0±0,1
Тромбиновое время	14–21 сек	19,3±0,2	18,4±0,1	19,2±0,3	18,2±0,2*	19,0±0,4
Антитромбин III	75–125%	104,2±4,2	101,3±3,9	103,4±4,4	108,7±5,7	102,4±5,7
Плазминоген	75–140%	87,9±4,8	79,3±4,4	80,7±5,4	87,3±6,5	84,4±5,2
D-димер	<550 мкг/л	216±33	133±17	240±83	148±14	271±56
α2-антиплазмин	80–120%	76,2±0,7	75,2±0,8	74,6±1,2	75,6±0,8	74,9±0,8
Протеин С	70–140%	75,7±6,0	77,2±4,1	77,9±6,2	78,4±5,7	74,6±4,7
Тестостерон (% к фону)		100,0±0,0	74,5±11,0*	90,1±11,8	110,8±13,6	72,5±9,1*
Кортизол	138–690 нМ/л	437±44	497±53	508±50	391±68	497±45
Кортизол (% к фону)		100,0±0,0	120,2±18,0	119,9±14,7	95,0±18,8	122,5±20,4
Альдостерон	111–860 пМ/л	906±117	696±75	825±120	846±166	968±188
Альдостерон (% к фону)		100,0±0,0	78,2±4,9*	91,7±7,4	92,0±10,7	104,7±10,1
ГСПГ (% к фону)		100,0±0,0	108,1±10,9	105,4±17,2	109,2±13,5	111,8±15,4
ИСА (% к фону)		100,0±0,0	74,2±15,1*	95,8±20,4	118,2±31,5	68,3±10,9*

Примечание: * различия с фоном достоверны (p<0,05).

Note: * differences from the background are significant (p<0.05).

Результаты множественного корреляционного анализа
Results of multiple correlation analysis

Независимые переменные	Стандартизированные коэффициенты регрессии (БЕТА) и их стандартные ошибки для независимых переменных с достоверным вкладом в итоговое уравнение множественной регрессии, где зависимые переменные — показатели гемостаза						
	МНО	АПТВ	Фибриноген	АТ-III	ПГ	АП	Протеин С
Пол						0,362±0,148	
Возраст			0,561±0,146	3,350±1,294	0,489±0,152		0,860±0,124
ИМТ			0,626±0,188		0,585±0,204		
Кортизол	2,815±0,977						-0,485±0,199
Кортизол (%)	-3,194±1,107						
Тестостерон (%)	-0,519±0,164		0,47±0,17		0,597±0,155	0,554±0,144	
Альдостерон				3,620±1,425			0,321±0,144
Альдостерон (%)				-2,605±0,974		-0,493±0,150	
ГСПГ (%)		-0,758±0,166					
ИСА (%)			0,678±0,303				
Показатели итогового уравнения множественной корреляции (регрессии)							
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,862	0,804	0,862	0,922	0,874	0,863	0,926
Коэффициент детерминации (R ²)	0,743	0,646	0,743	0,851	0,764	0,745	0,858
Стандартная ошибка оценки	±0,22 ед.	±1,53 сек	±0,141 г/л	±7,38%	±7,27%	±1,28%	±5,81%

дуремых 174±4 см значительных изменений среднegrupповых показателей массы тела и ИМТ в период проведения исследований не выявлено (**табл. 1**). Следует отметить, что концентрации общего тестостерона у мужчин и женщин ожидаемо существенно различались в течение всего периода наблюдений (здесь и далее $M \pm m$, фон — 19,2±3,7; 2,3±0,4; изоляция — 16,2±1,5; 2,1±0,3; период восстановления — 12,6±0,2; 1,7±0,5 нМ/л, соответственно, $n=6$, $p<0,05$), а концентрации ГСПГ кроме гендерных различий, особенно в изоляции (87,5±8,5; 149,1±10,1 нМ/л, $n=18$, $p<0,05$), и у мужчин и у женщин превышали верхние границы физиологической нормы, что могло быть обусловлено потребностью в повышенном депонировании половых гормонов или ростом эндогенной эстрогенной активности, поскольку других причин высокой концентрации ГСПГ не отмечено. Существенно различались у мужчин и женщин значения ИСА (18,6±1,3; 1,5±0,2%, $n=30$, $p<0,05$, соответственно). Результаты изучения показателей гемостаза и гормональной регуляции отражены в **табл. 1**, в которой тестостерон, ГСПГ и ИСА представлены в %% (дополнительно и другие гормоны) к индивидуальным исходным (фоновым) значениям для нивелирования гендерных различий, высокого варьирования индивидуальных данных и проведения анализа их динамики у всего экипажа.

Важно отметить, что АПТВ, характеризующее состояние прокоагулянтного звена гемостаза, в течение всего периода наблюдений было выше референсных значений и после окончания изоляции достоверно снижалось по сравнению с фоном, оставаясь выше физиологической нормы, чему предшествовало достоверное снижение на 120 сутки другого показателя прокоагулянтного звена — ТВ (**табл. 1**).

При этом наблюдались низкие значения АП, регулирующего состояние системы ингибиторов фибринолиза, динамика которого практически не менялась, как и остальных исследованных показателей гемостаза (**табл. 1**).

Не было выявлено и существенных изменений концентраций гормонов и рассчитанных производных за исключением достоверного снижения альдостерона (% к фону) в начале изоляции, тестостерона и ИСА (% к фону) в начале и после изоляции, что могло быть обусловлено изменением среды обитания и солепотребления.

Влияние изучаемых показателей гормональной регуляции на состояние гемостаза подтверждается значимыми коэффициентами линейной корреляции: тестостерона с фибриногеном и ПГ ($r=0,507$; $r=0,548$, соответственно, $p<0,05$); тестостерона, кортизола, альдостерона и ИСА с АП ($r=0,676$; $r=-0,476$; $r=-0,493$; $r=0,633$, соответствен-

но, $p < 0,05$); ГСПГ с АПТВ ($r = -0,606$, $p < 0,05$), которые свидетельствуют о взаимосвязи стероидных гормонов с активностью прокоагулянтного звена гемостаза и состоянием плазминовой и антиплазминовой систем, что согласуется с данными научной литературы [1–5].

Для уточнения и верификации этих взаимосвязей был проведен множественный корреляционный анализ независимых переменных (сутки изоляции, ранговые оценки пола — мужской=1; женский=2, возраст, ИМТ, значения ИСА, концентрации гормонов и ГСПГ или их выраженность в % к фону) для выяснения — какие независимые переменные при их взаимодействии друг на друга имеют наиболее тесные связи с состоянием прокоагулянтной и антикоагулянтной активности. Результаты решения уравнений множественной регрессии показаны в **таблице 2**.

Данные таблицы свидетельствуют, что антропометрические и гормональные показатели в условиях изоляции были значимо взаимосвязаны с динамикой МНО, АПТВ, фибриногена, АТ-III, ПГ, АП и протейна С, причем пол обследуемых существенно влиял только на активность АП. Важно отметить, что стандартизированные коэффициенты регрессии кортизола указывают, что более высокие значения МНО отмечались у лиц с более высокой абсолютной концентрацией гормона, которая в ходе изоляции

снижалась. Такая же зависимость наблюдалась между активностью АТ-III и динамикой альдостерона, отражающей состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая влияние ангиотензина II на активность ингибиторов активаторов плазминогена, фибринолиз и риск тромбообразования [5]. Наиболее выраженное влияние на гемостаз оказывали возраст обследуемых и динамика тестостерона (**табл. 2**). Важно указать, что взаимосвязь гормонов и гемостаза отмечалась в диапазоне 64–85% всех случаев при низком уровне ошибок оценки по рассчитанным уравнениям регрессии.

Выводы:

1. В условиях длительной изоляции в гермообъектах выявлена взаимосвязь стероидных гормонов с активностью прокоагулянтного звена гемостаза и состоянием плазминовой и антиплазминовой систем.

2. Антропометрические и гормональные показатели в условиях изоляции были значимо взаимосвязаны с динамикой МНО, АПТВ, фибриногена, АТ-III, ПГ, АП и протейна С, причем пол обследуемых существенно влиял только на активность АП.

3. Наиболее выраженное влияние на гемостаз в условиях изоляции оказывали возраст обследуемых и динамика тестостерона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Scheres L.J.J., Van Hylckama Vlieg A., Ballieux B.E.P.B. et al. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in young women. *J Thromb Haemost.* 2019; 17(8): 1297–304.
2. Caron P., Bennet A., Camare R. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism.* 1989; 38(10): 1010–5.
3. Pomp E.R., Doggen C.J.M., Vos H.L. et al. Polymorphisms in the protein C gene as risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2009; 101(1): 62–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Thromb+Haemost%22%5Bjour%5D> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Thromb+Haemost%22%5bTitle+Abbreviation%5d> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132190/>
4. Van Zaane B., Stuijver D.J.F., Squizzato A., Gerdes V.E.A. Arterial and venous thrombosis in endocrine diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2013; 39(5): 489–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Semin+Thromb+Hemost%22%5Bjour%5D> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Semin+Thromb+Hemost%22%5bTitle+Abbreviation%5d> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633192/>
5. Felmeden D.C., Lip G.Y. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2000; 1(3): 240–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22J+Renin+Angiotensin+Aldosterone+Syst%22%5Bjour%5D> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22J+Renin+Angiotensin+Aldosterone+Syst%22%5bTitle+Abbreviation%5d> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11881031/>