

УДК. 591.35:591.111:612.273:612.11.12  
AGRIS L20

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/40/04>

## ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА КОАГУЛЯЦИОННЫЕ СВОЙСТВА КРОВИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС

©Джафарова Г. Г., Институт физиологии им. акад. А. Караева НАН Азербайджана,  
г. Баку, Азербайджан

## INFLUENCE OF ANTENATAL HYPOXIA ON COAGULATION PROPERTIES OF THE BLOOD IN SEXUAL MATURE RATS

©Jafarova G., Institute of physiology of ANAS, Baku, Azerbaijan

*Аннотация.* В работе приведены результаты исследований по изучению воздействия гипоксии в антенатальном периоде на ряд показателей свертываемости крови взрослых крыс. Выявлено, что отдаленное воздействие пренатальной гипоксии способствует ускорению отдельных параметров свертываемости крови. Установлен гиперкоагуляционный сдвиг в системе. Показано, что при этом ускорилось время свертывания крови и рекальцификации, увеличились тромбопластическая активность, протромбиновое и тромбиновое время, и в тоже время отмечалась высокая толерантность плазмы к гепарину. Данные исследований дают основания считать, что пренатальная гипоксия изменяет в целом состояние свертывания крови, формирует качественно новый стереотип соотношения факторов гемокоагуляции и фибринолиза.

*Abstract.* The paper presents the results of studies on the effects of hypoxia in the antenatal period on a number of blood coagulability indicators in adult rats. It was revealed that the long-term effect of prenatal hypoxia contributes to the acceleration of certain parameters of blood clotting. The established hypercoagulable shift in the system. It was shown that at the same time the blood coagulation time and recalcification accelerated; thromboplastic activity, prothrombin and thrombin time increased, and at the same time plasma high tolerance to heparin was noted. These studies suggest that prenatal hypoxia alters the overall state of blood coagulation, where it forms a qualitatively new stereotype of the relationship between hemocoagulation and fibrinolysis factors.

*Ключевые слова:* онтогенез, пренатальная гипоксия, свертываемость крови.

*Keywords:* ontogenesis, prenatal hypoxia, blood coagulation.

### *Введение*

Кровь, как жидкая соединительная ткань организма, не только обеспечивает взаимосвязь всех органов и систем, являясь индикатором состояния организма, но и сама непосредственно реагирует на дефицит кислорода. В свою очередь гипоксия, оказывая комплексное воздействие на организм, вызывает серьезные нарушения в коагуляционной системе крови [1].

В связи с этим изучение динамики отдельных звеньев свертываемости крови при гипоксии является актуальной проблемой. Не менее важным является и клинический аспект, поскольку значительный круг заболеваний приводит к гипоксии организма [2]. Показано, что в экспериментальных условиях состояние системы гемостаза может стать ведущим

адаптивным фактором поддержания жидкого баланса внутренней среды, поскольку основные гематологические сдвиги при гипоксии создают условия для нарушения микроциркуляторного гемостаза и активации внутрисосудистого свертывания крови [3]. Установлено, что с увеличением продолжительности однократного воздействия фактора усиливается степень гиперкоагуляционных сдвигов в системе. В то же время состояние системы гемостаза при воздействии на организм гиперкапнической гипоксии изучено недостаточно полно. Уместно было бы отметить, что патология, сопровождающаяся гипоксией плода и приводящая к мертворождаемости и смертности новорожденных, очень часто возникает в антенатальном периоде и является предметом пристального внимания многих исследователей [4].

Целью настоящей работы явилось изучение реакций коагуляционного гемостаза в ответ на пренатальную гипоксию в половозрелой стадии постнатального онтогенеза.

#### *Материал и методика исследований*

В качестве объекта исследования были взяты трехмесячные крысы линии Вистар, полученные от матерей, подверженных влиянию гипоксии в плодный период беременности (E<sub>16</sub>–E<sub>21</sub>). Эксперименты проводились на 60 половозрелых разнополых крысах. Гипоксия осуществлялась в герметически закрытой барокамере, объемом 0,12 м<sup>3</sup>. На 16–21 день беременности крысы ежедневно в течение 15 минут содержались в данной барокамере, в которую подавалась смесь газов, состоящая из 95% азота и 5% кислорода. После воздействия гипоксии беременные крысы содержались в нормальных виварных условиях. Изучалась динамика показателей коагуляционного гемостаза крови у потомства гипоксированных крыс в возрасте 3 месяцев, и проводился сравнительный анализ данного показателя с таковым у контрольной группы. Комплекс методик, позволяющий оценить состояние системы гемостаза, включал исследование коагуляционного звена гемостаза. Полученные данные статистически обработаны программой компьютерного анализа. Достоверность различий исследуемых несвязанных выборочных данных определяли при помощи программы t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде  $X \pm m$ , где  $X$  — среднее арифметическое в выборочной совокупности,  $m$  — стандартная ошибка среднего арифметического.

#### *Результаты исследований*

Эксперименты проводились на трехмесячных крысах, подверженных гипоксии на разных стадиях эмбрионального развития (эмбриональный, предплодный и плодный периоды). При исследовании коагуляционного гемостаза были отмечены некоторые отличия в реакции системы свертывания на гипоксию. Контактная фаза свертывания на всем протяжении исследования находилась в активированном состоянии. Так, по сравнению с контрольной группой, у экспериментальных групп наблюдалось сокращение времени свертывания и рекальцификации. Статистический анализ полученных данных показал, что свертывающая способность крови экспериментальных животных ниже таковой контрольной группы, так как время свертывания крови было укорочено на 10–13% ( $p < 0,05$ ). Эта разница чаще наблюдалась у самцов 3-х месячных крыс, подверженных гипоксии в зародышевой период эмбрионального развития (Рисунок 1).

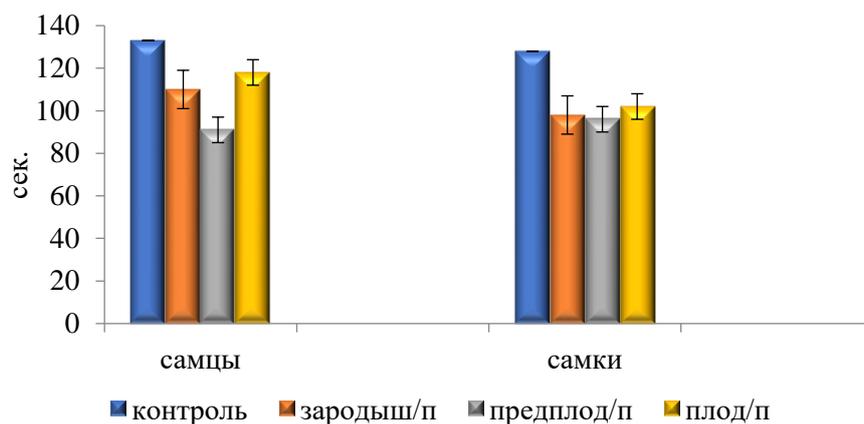


Рисунок 1. Диаграмма средней продолжительности времени свертывания крови у взрослых самцов и самок крыс, пренатально развившихся в условиях гипоксии матери.

Время рекальцификации, отражая общую способность крови к коагуляции, изменяется при тех же клинических состояниях, что и изменение времени свертывания крови [1, 5]. В наших исследованиях определение времени рекальцификации выявило почти такую же закономерность: время рекальцификации у экспериментальной группы по сравнению с таковым у контрольной группы оказалось ускоренным (Рисунок 2).

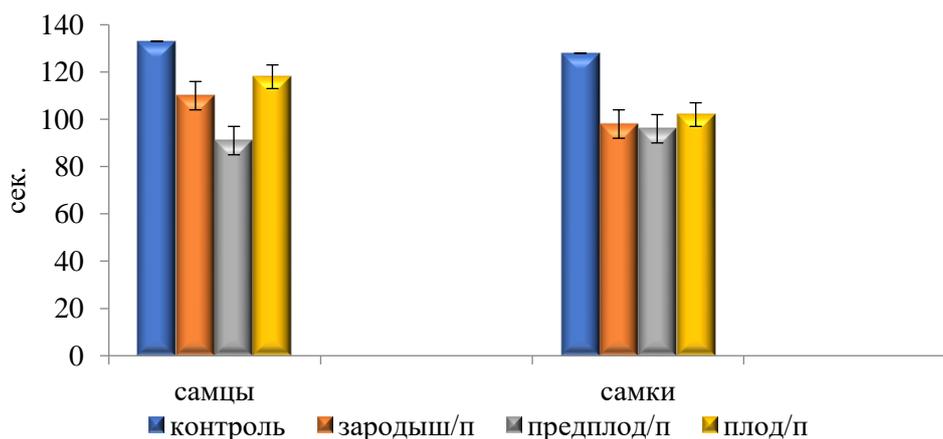


Рисунок 2. Диаграмма средней продолжительности времени рекальцификации плазмы крови у взрослых самцов и самок крыс, пренатально развившихся в условиях гипоксии матери.

Так, по сравнению с контролем, наблюдалось 12% уменьшение ( $p < 0,05$ ). Исследование коагуляционного звена гемостаза выявляло незначительную активацию контактных факторов свертывания. Это подтверждалось снижением величины индекса диапазона контактной активации, характеризующего состояние начальных этапов свертывания. При этом наиболее чувствительным звеном в системе является контактная фаза активации плазменного гемостаза.

Экспериментальные данные показали, что при антенатальной гипоксии отмечается не только активация начального этапа коагуляции по внутреннему пути, но и конечного этапа, так как гипоксия привела к увеличению тромбопластической активности крови (Рисунок 3).

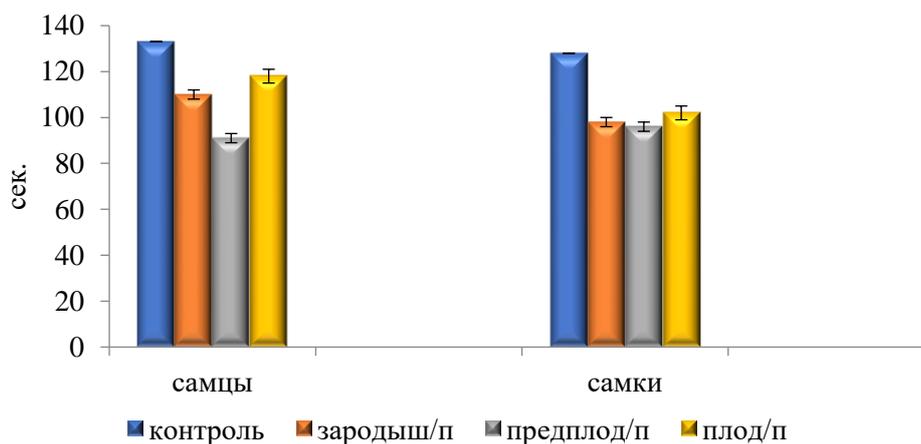


Рисунок 3. Диаграмма средней продолжительности активированного частичного тромбопластинового времени крови у взрослых самцов и самок крыс, пренатально развившихся в условиях гипоксии матери.

Было установлено, что активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) у экспериментальной группы укоротился на 15–21% ( $p < 0,01$ ).

При определении времени протромбина было обнаружено незначительное увеличение протромбиновой активности у экспериментальной группы. Так, у крыс, подверженных гипоксии в зародышевом периоде протромбиновая активность повышалась до 20%, а у крыс, подверженных гипоксии в предплодный и плодный периоды, этот показатель повышалась до 11%. Так как внешний путь активации плазменного гемостаза оказался более устойчив к воздействию гипоксии.

Тромбиновое время, характеризующее общую антитромбиновую активность крови, также имела свои различия у экспериментальной и контрольной группы животных. Приблизительно аналогичные результаты были получены у контрольной и экспериментальной группы. Не было обнаружено статистически значимой разницы полученных данных у контрольных животных и крыс, подверженных гипоксии в плодный и предплодный периоды. Только лишь сравнение с контрольной группой у крыс, подверженных гипоксии в зародышевом периоде тромбиновое время увеличилось на 15% ( $p < 0,001$ ). Тромбиновое время чувствительно к уровню гепарина и одновременно зависит от уровня фибриногена в крови: поэтому анализ тромбинового времени обычно совмещают с анализом фибриногена и других показателей коагулограммы [4, 5].

По результатам исследований показали, что у экспериментальной группы сравнению с контрольной группой наблюдается более высокая толерантность плазмы к гепарину. Так в среднем наблюдалось увеличение (18%) толерантности плазмы к гепарину ( $p < 0,01$ ). Данный факт может быть обусловлен связыванием активных факторов свертывания антикоагулянтами.

#### Обсуждение результатов

Результаты исследований показали, что влияние гипоксии в антенатальном периоде у половозрелых крыс сопровождается активацией свертывания плазмы крови. При исследовании коагуляционного гемостаза эти изменения отмечались в первой очередь со стороны контактной фазы свертывания крови: так, по сравнению с контрольной группой, у экспериментальных групп наблюдалось сокращение времени свертывания и рекальцификации. Вместе с этим отмечалась тромбопластическая активность крови в экспериментальной группе — активированное парциальное тромбопластиновое время и

толерантность плазмы к гепарину увеличивалось. Следует отметить, что степень выраженности изменений, возникающих в организме при гипоксии, определяется длительностью влияния фактора, интенсивностью кислородной недостаточности и на какой период эмбрионального развития он влияет.

Результатов исследований показали, что эти изменения в основном выявляются в зародышевом периоде [6]. В целом все эти изменения показывают гиперкоагуляционный сдвиг со стороны гемостаза. Надо отметить, что длительная гиперкоагуляция создает условия для активации тромбообразования (тромбофилии). Повышение свертываемости крови (гиперкоагуляция) и тромбофилия наблюдаются при многих заболеваниях и патологических процессах [7, 9]. Наши исследования показали что к их развитию могут привести влияние гипоксии в внутриутробном развитии организма.

Исходя из результатов, можно сказать, что гипоксическое воздействие при антенатальном периоде вызывает сбалансированное изменение в состоянии свертывающей системы. Анализ наших данных позволяет предположить, что изменения свертывания крови в этих периодах являются следствием перестройки функционального состояния центральной нервной системы и сопряженных с ней изменений в различных специализированных структурах и системах организма под влиянием пренатальной гипоксии [4, 8].

#### *Список литературы:*

1. Куликов В. П., Полухина М. Г., Беспалов А. Г., Усынин В. В. Влияние гипоксически-гиперкапнического прекондиционирования на гемостаз, гемореологию и толерантность головного мозга к ишемии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. Т. 3. №3. С. 27-32.
2. Рудницкий Л. В. О чем говорят анализы. СПб.: Питер, 2007. С. 160.
3. Долгов В. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь: Триада, 2005. 227 с.
4. Шахматов И. И., Вдовин В. М., Бондарчук Ю. А., Алексеева О. В., Киселев В. И. Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза // Бюллетень сибирской медицины. 2007. №1. С. 67-72.
5. Елисеева Е. Е. Анализы. Полный справочник. М.: Эксмо, 2006. С. 42-50.
6. Джафарова Г. Г. Влияние антенатальной гипоксии на протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время у половозрелых крыс // НАН Азербайджана. Труды института физиологии им. академика Абдуллы Караева и общества физиологов Азербайджана. 2018. Т. XXX. С. 122-124.
7. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
8. Сидоров А. Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. 2000. №18. С. 57-60.
9. Сороко С. И., Бурых Э. А. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии // Физиология человека. 2004. Т. 30. №2. С. 58-66.

#### *References:*

1. Kulikov, V. P., Polukhina, M. G., Bepalov, A. G., & Usynin, V. V. (2004). Vliyanie gipoksicheski-giperkapnicheskogo prekonditsinirovaniya na gemostaz, gemoreologiyu i

tolerantnost' golovnogo mozga k ishemii. *Regional blood circulation and microcirculation*, 3(3), 27-32. (in Russian).

2. Rudnitskii, L. V. (2007). O chem govoryat analizy. St. Petersburg, Piter, 160. (in Russian).

3. Dolgov, V. V., & Svirin, P. V. (2005). Laboratornaya diagnostika narushenii gemostaza. Moscow, Tver, Triada, 227. (in Russian).

4. Shakhmatov, I. I., Vdovin, V. M., Bondarchuk, Yu. A., Alekseyeva, O. V., & Kiselyov, V. I. (2007). Hypoxic hypoxia as a haemostatic system-activating factor. *Bulletin of Siberian Medicine*, (1), 67-72. (in Russian).

5. Eliseeva, E. E. (2006). Analizy. Polnyi spravochnik. Moscow, Eksmo, 42-50. (in Russian).

6. Jafarova, G. G. (2018). Effect of antenatal hypoxia on prothrombin and activated partial thromboplastin time in adult rats. *Azerbaijan national academy of sciences. Proceedings of A. I. Garayev institute of physiology and Azerbaijan physiologists' society*, v. XXX, 122-124.

7. Kuznik, B. I. (2010). Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii. Chita, Ekspress-izdatelstvo. (in Russian).

8. Sidorov, A. G. (2000). Morphological bases of cardiac electrical instability in the neonates undergone perinatal hypoxia. *Journal of arrhythmology*, (19), 57-60.

9. Soroko, S. I., & Burykh, E. A. (2004). Intrasytemic and Intersystemic Rearrangements of Physiological Parameters in Experimental Acute Hypoxia. *Human Physiology*, 30(2), 58-66. (in Russian).

Работа поступила  
в редакцию 11.02.2019 г.

Принята к публикации  
15.02.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Джафарова Г. Г. Влияние антенатальной гипоксии на коагуляционные свойства крови у половозрелых крыс // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №3. С. 34-39. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/40/04>.

Cite as (APA):

Jafarova, G. (2019). Influence of antenatal hypoxia on coagulation properties of the blood in sexual mature rats. *Bulletin of Science and Practice*, 5(3), 34-39. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/40/04>. (in Russian).