

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ У КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР
ПОСЛЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ
ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2019 г. В. Н. Шуваева¹, *, О. П. Горшкова¹, Д. П. Дворецкий¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: shuvaevavn@infran.ru

Поступила в редакцию 07.06.2019 г.

После доработки 17.07.2019 г.

Принята к публикации 31.07.2019 г.

Особенности гемокоагуляции у крыс после однократной кратковременной транзитной ишемии головного мозга в течение 21 дня постишемического периода исследовались коагулометрическими методами автоматического оптического определения времени образования фибринового сгустка в плазме крови. На 3-й день снижалась активность внешнего, внутреннего и общего путей гемокоагуляции: удлинялись активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТ) и тромбиновое время (ТВ), что указывает на гипокоагуляцию в системе гемостаза. Эти изменения сопровождалось увеличением уровня фибриногена в крови, вероятно, связанным с постишемическим воспалением. Повторное увеличение уровня фибриногена отмечено на 14-й день постишемического периода. Оно сопровождалось укорочением АЧТВ, свидетельствующем о гиперкоагуляции по механизмам внутреннего пути свертывания крови. К 14-му дню снижалось ТВ, что указывает на ускорение формирования фибринового сгустка на конечном этапе свертывания крови. На гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза на 21-й день постишемического периода, развивающиеся по внутреннему и внешнему путям гемокоагуляции, указывает укорочение АЧТВ и ПТ в сравнении со значениями у контрольных крыс. Таким образом, риск возникновения вторичных тромбов сохраняется в течение 2–3 недель после однократной кратковременной транзитной ишемии головного мозга.

Ключевые слова: транзитная ишемия мозга, коагуляционный гемостаз, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген

DOI: 10.1134/S0869813919090127

Согласно современным представлениям, одной из причин острого нарушения мозгового кровообращения может являться атеросклеротическое поражение церебральных артерий, и риск таких нарушений связан со стабильностью атеросклеротических бляшек [1]. Тромботические окклюзии мозговых артерий, связанные с активацией тромбоцитов и гиперкоагуляцией, часто инициируются разрывом атеросклеротических бляшек. Из-за окклюзии мозговых артерий, вызванной тромбозом, снижается кровоснабжение головного мозга, вследствие чего нарушается метаболизм нейрональных и глиальных структур [1].

Ишемические повреждения, вызванные тромбозом, могут приводить к изменению состояния коагуляционного гемостаза. Вызванное ишемией кислородное голодание

приводит к дисфункции эндотелия и изменению его функций. В физиологических условиях эндотелий блокирует активные коагулянты и адсорбирует из плазмы крови такие антикоагулянты, как гепарин, протеины С и S, препятствуя агрегации тромбоцитов на своей поверхности [2]. Но в результате кислородного голодания при эндотелиальной дисфункции защитная реакция эндотелия может извращаться: подавляется секреция противосвертывающих соединений и усиливается секреция коагулянтов.

Ишемические повреждения, вызванные первичным тромбозом, в свою очередь, могут приводить к изменению состояния коагуляционного гемостаза, вследствие чего возможно ухудшение кровотока в микроциркуляторной сосудистой сети головного мозга и возникновение повторных ишемических поражений мозга [3, 4]. Состояние системы свертывания крови в отдаленном постишемическом периоде в настоящее время изучено мало. Поэтому целью наших экспериментов было исследование изменений механизмов системы свертывания крови в постишемическом периоде у крыс после однократной кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 230–300 г из ЦКП “Биоколлекция ИФ РАН” в соответствии с принципами Базельской декларации, “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных”, принятых Европейской конвенцией 19.07.2014 и требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Животные содержались по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете в условиях искусственного освещения с циклом 12 ч свет/12 ч темнота.

Для оценки состояния животных через канюлю в бедренной артерии измеряли среднее системное артериальное давление (АД) с помощью устройства для инвазивного измерения АД у крыс. Среднее АД у наркотизированных хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 43 мг/100 г массы тела) крыс линии Вистар составило 97.3 ± 6.9 мм рт. ст. У наркотизированных хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 43 мг/100 г массы тела) крыс ишемия воспроизводилась посредством 12-минутной окклюзии обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией: АД снижали и поддерживали строго на уровне 45 ± 3 мм рт. ст. Процесс контролировали устройством для инвазивного измерения АД у крыс. Снижение АД производили путем забора/реинфузии крови в гепаринизированный шприц [5–7]. С целью минимизации влияния гепарина на показатели коагуляционного гемостаза его количество в шприце в наших экспериментах не превышало 20 МЕ/100 г массы тела. Такое количество достаточно для предотвращения коагуляции вблизи катетера, но не оказывает существенного влияния на гемостаз, т. к. известно, что в/в введение гепарина в дозах до 50 МЕ/100 г достоверно не удлиняет время свертывания крови [8]. Первые постишемические изменения оценивались через 3 дня после ишемии, что также сводило к минимуму влияние гепарина на гемостаз, т. к. период полувыведения поступившего в кровоток гепарина составляет 30–60 мин, а угнетение свертывания продолжается не более 3 ч [9].

Постишемические изменения исследовали в 4-х отдельных группах крыс ($n = 46$): на 3-й ($n = 12$), 7-й ($n = 12$), 14-й ($n = 10$) и 21-й ($n = 12$) день после ишемии. Контролем к каждой группе экспериментальных крыс служили ложно оперированные крысы ($n = 32$): по 8 крыс в каждой группе, которые подвергались такому же оперативному вмешательству, как и экспериментальные, но без пережатия сонных артерий и снижения АД.

Состояние системы свертывания крови в постишемическом периоде оценивали методом автоматического оптического определения времени образования сгустка с помощью коагулометра CoaDATA 4001 (Великобритания) с использованием наборов реагентов РЕНАМ (Россия). определяли протромбиновое время (ПВ) по Квику, концентрацию фибриногена (Ф) по Клаусу, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Для проведения тестов кровь из сонной артерии животных через канюлю отбирали в пластиковые пробирки с 3.8%-ным раствором цитрата натрия в отношении 9 : 1, центрифугировали в течение 15 мин при 1500 g и тотчас отделяли плазму.

Перед фиксированием времени образования сгустка цитратную плазму определенным образом подготавливали.

Для определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в измерительную кювету вносили 0.05 мл исследуемой плазмы крови, инкубировали ее при 37°C точно 3 мин, затем добавляли 0.05 мл 0.025 М хлорида кальция и фиксировали время образования сгустка.

При определении протромбинового времени 0.05 мл тестируемой плазмы инкубировали при 37°C в течение 2 мин, после чего к ней добавляли 0.1 мл свежеприготовленной смеси разведенного дистиллированной водой тромбопластина и 0.025 М хлорида кальция (1 : 1) и фиксировали время образования сгустка.

Для определения тромбинового времени к 0.1 мл инкубированной в течение 2 мин плазмы добавляли 0.1 мл рабочего стабилизированного раствора лиофилизированного бычьего тромбина с активностью 9 МЕ/мл.

Для определения содержания фибриногена в плазме крови цитратную плазму разводили имидазоловым буфером в 5 раз, затем отбирали 0.1 мл разведенной плазмы в измерительную кювету и инкубировали в течение 2 мин, после чего добавляли 0.05 мл тромбинового реагента – бычий тромбин, 50 МЕ/мл, содержащий каолин.

Показатель гематокрита определяли в градуированных капиллярах после центрифугирования крови в течение 15 мин при 3000 об./мин.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и программы InStat 3.02 (GraphPad Software Inc., США). Данные представляли в виде среднего арифметического значения и его средней ошибки. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариант в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи *t*-критерия Стьюдента. При распределении вариант в выборке, отличном от нормального, применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95% ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В наших экспериментах установлено, что ишемия–реперфузия приводит к изменениям в системе гемостаза. Уже через 3 дня после ишемии наблюдалось изменение процессов внутреннего пути свертывания крови, что отразилось в динамике теста АЧТВ (табл. 1). Длительность АЧТВ достоверно увеличивалась (в среднем на 20% по сравнению с контрольными животными, $p = 0.02$, $U = 11$, $n = 12$, критерий Манна–Уитни). Удлинение АЧТВ может свидетельствовать о дефиците факторов, участвующих во внутреннем механизме коагуляции: XII, XI, IX, VIII, прекалликреина (ПК) и высокомолекулярного кининогена (ВМК). Дефицит фактора XII проявляется заметным удлинением времени свертывания крови *in vitro*, однако не вызывает кровоточивости [10].

Одновременно с удлинением АЧТВ удлинялось протромбиновое время (в среднем на 12%, $p = 0.01$, $U = 14.5$, $n = 12$, критерий Манна–Уитни), указывающее на дефицит фактора VII в системе внешнего пути свертывания крови (табл. 1). Протромбиновое

Таблица 1. Состояние гемокоагуляции на протяжении 21 дня после кратковременной транзиторной ишемии головного мозга у крыс линии Вистар

Сроки после ишемии	АЧТВ, с		ПВ, с		ТВ, с		Фибриноген, г/л		Показатель гематокрита	
	контроль	после ишемии	контроль	после ишемии	контроль	после ишемии	контроль	после ишемии	контроль	после ишемии
На 3-й день Опыт: $n = 12$ Контроль: $n = 8$	20.2 ± ± 1.8	24.2 ± ± 1.6 [#]	20.6 ± ± 0.7	23.1 ± ± 1.0 ^{###}	15.8 ± ± 0.4	17.4 ± ± 0.5*	1.46 ± ± 0.04	1.74 ± ± 0.10*	0.427 ± ± 0.023	0.380 ± ± 0.017*
На 7-й день Опыт: $n = 12$ Контроль: $n = 8$	23.5 ± ± 2.2	24.1 ± ± 1.3	20.6 ± ± 0.6	18.9 ± ± 1.1	18.7 ± ± 0.6	18.4 ± ± 1.5	1.31 ± ± 0.08	1.30 ± ± 0.13	0.401 ± ± 0.017	0.392 ± ± 0.005
На 14-й день Опыт: $n = 10$ Контроль: $n = 8$	21.0 ± ± 0.8	18.6 ± ± 0.9 [#]	18.7 ± ± 0.9	18.3 ± ± 0.5	19.5 ± ± 0.8	14.5 ± ± 0.3*	0.98 ± ± 0.05	1.40 ± ± 0.10*	0.408 ± ± 0.007	0.439 ± ± 0.009*
На 21-й день Опыт: $n = 12$ Контроль: $n = 8$	24.5 ± ± 1.0	19.6 ± ± 2.6 [#]	22.4 ± ± 0.4	20.6 ± ± 0.9 ^{###}	18.0 ± ± 2.2	17.4 ± ± 1.2	0.89 ± ± 0.05	1.01 ± ± 0.09	0.409 ± ± 0.002	0.398 ± ± 0.019

Примечания. [#] $p = 0.02$, $U = 11$; ^{##} $p < 0.001$, $U = 0$; ^{###} $p = 0.01$, $U = 14/5$ (Критерий Манна–Уитни); * $p < 0.05$, t -критерий Стьюдента

время отражает состояние активности витамин К-зависимых факторов (VII, X, II) и его удлинение может свидетельствовать о дефиците витамина К [11], а также указывает на гипокоагуляционные сдвиги [12].

Показатель гематокрита в этот постишемический период достоверно снижался на 12% ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента), что может являться следствием увеличения проницаемости сосудистой стенки для интерстициальной жидкости и частичной гемодилюции, и быть одной из причин снижения концентрации прокоагулянтных факторов и удлинения времени свертывания крови [13].

Тромбиновое время характеризует общий путь коагуляционного гемостаза [12], и зависит от концентрации фибриногена и активности ингибиторов тромбина [14]. Через 3 дня после ишемии было отмечено удлинение ТВ в среднем на 10% ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента) по сравнению со значениями у контрольных крыс (табл. 1), что свидетельствует об увеличении времени трансформации фибриногена в фибрин [12, 15], нарушении соотношения антикоагулянтов и прокоагулянтов, участвующих в формировании третьей фазы свертывания крови, и также характеризует гипокоагуляционные сдвиги.

Анализ содержания фибриногена в крови животных на 3-й день после перенесенной ишемии выявил его увеличение в среднем на 19% ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента) относительно значений в контроле (табл. 1) Увеличение уровня фибриногена в этот отрезок постишемического периода на фоне изменения других показателей коагуляционного гемостаза, указывающих на гипокоагуляционные сдвиги в системе свертывания крови, может свидетельствовать не столько о состоянии общего пути коагуляции, сколько об активации постишемического воспаления, являющегося результатом развития оксидативного стресса [16–18]. Любой воспалительный процесс сопровождается усилением синтеза белков острой фазы, к которым относится и фибриноген [12].

Через 7 дней после ишемии все исследованные показатели коагуляционного гемостаза были статистически сопоставимы с показателями у контрольных крыс (табл. 1).

В период с 14-го по 21-й день постишемического периода первоначальная гипокоагуляция сменилась гиперкоагуляцией. Через 14 дней после ишемии отмечено укорочение АЧТВ (в среднем на 11% по сравнению с контрольными животными, $p < 0.001$, $U = 0$, $n = 10$, критерий Манна–Уитни), свидетельствующее о гиперкоагуляционных сдвигах в системе гемостаза, развивающихся по механизмам внутреннего каскада свертывания. Изменений в механизмах внешнего пути свертывания крови в этот постишемический период не наблюдалось. В то же время ускорился процесс превращения фибриногена в фибрин, на что указывает укорочение тромбинового времени в среднем на 34% ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента) по сравнению со значениями у контрольных крыс. Об этом свидетельствует и повышенный уровень фибриногена над значениями в контроле примерно на 37% ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента). Изменение показателей общего пути свертывания крови может свидетельствовать об усилении гемокоагуляции на 14-й день постишемического периода. Показатель гематокрита также возрастал примерно на 8% ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента) (табл. 1).

На 21-й день после ишемии значения АЧТВ оставались сниженными. Вместе с этим в среднем на 8% ($p = 0.01$, $U = 14.5$, $n = 12$, критерий Манна–Уитни) укорачивалось протромбиновое время относительно его значений у контрольных крыс (табл. 1). Укорочение АЧТВ и ПВ по сравнению со значениями у контрольных крыс свидетельствует об участии факторов II, V, X в общем этапе коагуляции и указывает на гиперкоагуляционные сдвиги [19]. Изменений показателей, характеризующих нарушение механизмов общего пути свертывания, отраженных в тесте тромбинового времени у перенесших ишемию крыс, по сравнению с контрольными животными через 21 день после ишемии не отмечено. Уровень фибриногена также достоверно не отличался от его значений у контрольных крыс.

Ранее нами было показано, что у крыс однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит к изменению функционирования мозгового микроциркуляторного русла и снижению его эффективности. Первоначальное его усиление к 14-му дню после ишемии сменяется застоем крови вследствие угнетения активных механизмов регуляции кровотока, снижения тонуса сосудов и развития эндотелиальной дисфункции, что приводит к нарушению оксигенации ткани мозга [20]. Наличие потока крови и его скорость играют важную роль в диффузии факторов свертывания [14]. Ухудшение микроциркуляции и оксигенации тканей может влиять и на систему гемостаза, т. к. при неблагоприятных условиях, таких как гипоксия, нарушение метаболизма, сосудистый эндотелий становится либо инициатором, либо модулятором многих патологических процессов [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кратковременная транзиторная ишемия–реперфузия головного мозга у крыс вызывает изменения в системе свертывания крови, сохраняющиеся на протяжении 21 дня постишемического периода.

На 3-й день после перенесенной крысами ишемии снижается активность процессов внешнего, внутреннего и общего каскада системы свертывания крови, что проявляется в увеличении показателей АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени и свидетельствует о гипокоагуляционных сдвигах в системе гемостаза. Гипокоагуляционные изменения свертывающей системы крови через 3 дня после ишемии сопровождаются увеличением уровня фибриногена в крови, вероятно, связанным с постишемическим воспалительным процессом.

Повторное увеличение уровня фибриногена отмечено на 14-й день постишемического периода. Оно сопровождается гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза, развивающимися по механизмам внутреннего каскада свертывания, о чем свидетельствует укорочение АЧТВ. К 14-му дню после ишемии происходит активация процессов конечного этапа свертывания крови, проявляющаяся в снижении тромбинового времени, что указывает на ускорение процесса образования фибринового сгустка.

На гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза на 21-й день постишемического периода, развивающиеся по механизмам внутреннего и внешнего каскада свертывания крови, указывает укорочение АЧТВ и ПВ по сравнению со значениями у контрольных крыс.

Таким образом, можно заключить, что, несмотря на относительную нормализацию гемостаза на 7-й день постишемического периода, риск возникновения вторичных тромбов сохраняется в течение 2–3 недель после кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 18-015-00077.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга. Под ред. В.С. Камышникова. Минск: БелМАПО. 2013. [Gontschar I.A., Stepanova J.I., Prudyvus I.S. Biokhimicheskiye prediktory i markery infarkta golovnogo mozga [Biochemical Predictors and Markers of Ischemic Stroke]. Ed. V.S. Kamyschnikov. Minsk. Belarusian Med. Acad. of Postgraduate Education. 2013. (in Russ.)].
2. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ. 3(7): 107–114. 2003. [Lupinskaya Z.A. Vascular endothelium - the main regulator of local blood flow. Bulletin of KRSU. 3(7): 107–114. 2003. (In Russ.)].
3. Танашиян М.М., Ионова В.Г. Малые ишемические инсульты: гемореология, гемостаз. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. (Приложение “Инсульт”). 9: 138–141. 2003. [Tanashyan M.M., Ionova V.G. Small ischemic strokes: hemorheology, hemostasis. S.S. Korsakov J. Neurology and Psychiatry. (Appendix “Stroke”) 9: 138–141. 2003. (In Russ.)].
4. Шутов А.А., Байдина Т.В., Агафонов А.В. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 14: 42–45. 2005. [Shutov A.A., Baidina T.V., Agafonov A.V. S.S. Korsakov J. Neurology and Psychiatry. 14: 42–45. 2005. (In Russ.)].
5. Горшкова О.П., Лениман М.В., Артемьева А.И., Дворецкий Д.П. Динамика изменения реактивности пиальных сосудов после кратковременной ишемии головного мозга. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 14(1): 74–78. 2015. [Gorshkova O.P., Lensman M.V., Artem'eva A.I., Dvoretzky D.P. Dynamic of pial vessels reactivity after brief cerebral ischemia. Regional hemodynamics and microcirculation. 14(1): 74–78. 2015. (In Russ.)].
6. Lensman M., Korzhhevskii D., Mourouets V.O., Kostkin V., Izvarina N., Perasso L., Gandolfo C., Otellin V., Polenov S., Balestrino M. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat. Brain Res. 1114: 187–194. 2006.
7. Smith M.L., Bendek G., Dahlgren N., Rosen I., Wieloch T., Siesjo B.K. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat: 2. A 2-vessel occlusion model. Acta Neurol. Scand. 69: 385–401. 1984.
8. Звонкова М.Б., Хомутов А.Е., Бутылин Ф.Г., Пурсанов К.А., Слободянюк В.С., Перепелюк З.В. Влияние высоких доз экзогенного гепарина на процессы гемостаза. Вестник Нижегородск. унив. им. Н.И. Лобачевского. 2(2): 636–640. 2010. [Zvonkova M.B., Khomutov A.E., Butylin A.G., Pursanov K.A., Slobodyanyuk V.S., Perepelyuk Z.V. Influence of high doses of exogenous heparin on the processes of hemostasis. Bulletin of the N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod University. 2(2): 636–640. 2010. (In Russ.)].
9. Тауровская Т.В., Костюсов В.В., Полозов Д.Ю. Гепарин: рациональность использования в клинике и оптимизация дозы при подкожном введении. Вестник аритмологии. 34: 63–72. 2004. [Tavrovskaya T.V., Kostousov V.V., Polosov L.Yu. Heparin: Heparin: rational use in the clinic and dose optimization after subcutaneous administration. Bull. of arhythmol. 34: 63–72. 2004. (In Russ.)].

10. Yarovaya G.A., Neshkova E.A. Past and present research on the kallikrein-kinin system (on the 90th anniversary of the discovery of the system). *Russ. J. Bioorg. Chem.* 41(3): 245–259. 2015.
11. Галстян Г.М. Нарушения гемостаза, обусловленные дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови – патогенез, способы коррекции и рекомендации по лечению. *Гематол. и трансфузиол.* 57(2): 7–21. 2012. [*Galstyan G.M.* Hemostasis Disorders caused by Deficiency of Vitamin K-dependent Coagulation Factors: Pathogenesis, Correction Methods and Recommendations for Treatment. *Gematology and Transfusiology.* 57(2): 7–21. 2012. (in Russ.)].
12. Барсуков В.Ю., Чеснокова Н.П., Плохов В.Н. Состояние коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных узловой формой рака молочной железы в динамике опухолевой прогрессии. *Фундаментальные исследования.* 4: 7–11. 2009. [*Barsukov V.Yu., Chesnokova N.P., Plokhov V.N.* The state of coagulation hemostasis and fibrinolysis in patients with a nodular form of breast cancer in the dynamics of tumor progression. *Basic res.* 4: 7–11. 2009. (In Russ.)].
13. Пантелеев М.А., Синауридзе Е.И., Атауллаханов Ф.И. Свертывание крови: современные проблемы (часть 3). *Клиническая онкогематология.* 1(3): 259–265. 2008. [*Panteleev M.A., Sinauridze E.I., Ataullakhanov F.I.* Blood coagulation: current problems (part 3). *Clin. Oncohematol.* 1(3): 259–265. 2008. (In Russ.)].
14. Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Свертывание крови: методы исследования и механизмы регуляции (часть 2). *Клиническая онкогематология.* 1(2): 174–181. 2008. [*Panteleev M.A., Ataullakhanov F.I.* Blood coagulation: methods of research and mechanisms of regulation (part 2). *Clin. Oncohematol.* 1(2): 50–62. 2008. (In Russ.)].
15. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Деметьева М.Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 33: 5–12. 2000. [*Roitman E.V., Firsov N.N., Dement'eva M.G.* Terms, concepts and approaches to the study of blood rheology. *Thrombosis, hemostasis and rheology.* 33: 5–12. 2000. (In Russ.)].
16. Шербак Н.С., Бельтюков П.П., Овчинников Д.А., Кузьменков А.Н., Гордеева М.С., Галагудза М.М., Баранцевич Е.Р., Шлякто Е.В. Влияние ишемического посткондиционирования на активность С3 компонента комплемента при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 19(3): 29–32. 2012. [*Shcherbak N.S., Belyukov P.P., Ovchinnikov D.A., Kuzmenkov A.N., Gordeeva M.S., Galagudza M.M., Barantsevich E.R., Shlyakhto E.V.* The effect of ischemic post-conditioning on the activity of the C3 component of complement in ischemic and reperfusion brain damage. *Scientific Notes of the acad. I.P. Pavlov SPbSMU.* 19(3): 29–32. 2012. (In Russ.)].
17. Kawabori M., Yenari M.A. Inflammatory responses in brain ischemia. *Curr. Med. Chem.* 22(10): 1258–1277. 2015.
18. Zoppo G., Ginis Hallenberck J. M., Iadekola C., Wang X., Feuerstein G.Z. Inflammation and stroke: Putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* 10: 95–112. 2000.
19. Беленький С.А. Лабораторная диагностика коагулопатий. Запорожье. ЗГМУ. 2016. [Электронный ресурс]: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/8134> [*Belen'ky S.A.* Laboratory diagnosis of coagulopathy. Zaporozhye. ZSMU. 2016. [Electronic resource]: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/8134> (In Russ.)].
20. Горшкова О.П., Шуваева В.Н. Динамика пост-ишемических изменений микроциркуляции в коре головного мозга крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 103(8): 866–872. 2017. [*Gorshkova O.P., Shuvaeva V.N.* Dynamics of post-ischemic microcirculation changes in the cerebral cortex of rats. *Russ. J. Physiol.* 103(8): 866–872. 2017. (In Russ.)].

Coagulation Hemostasis in Wistar Rats Following the Short-Term Transient Cerebral Ischemia

V. N. Shuvaeva^{a,*}, O. P. Gorshkova^a, D. P. Dvoretzky^a

^a Pavlov Institute of Physiology, RAS, St. Petersburg, Russia

*e-mail: shuvaevavn@infran.ru

Abstract—Hemocoagulation properties in rats following a single short-term transient cerebral ischemia were studied for 21 days of the postischemic period using the colorimetric methods involving the automatic optical determination of fibrin clot formation time in the blood plasma. On the 3rd day we observed the lowered activity of the external, internal and general hemocoagulation pathways: the activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) were increased, indicating the hypocoagulation in the hemostatic system. These changes were accompanied by the increase of the blood fibrinogen levels, probably due to the post-ischemic inflam-

mation. Subsequently, the fibrinogen levels were increased again on the 14th day of the post-ischemic period. That increase was accompanied by the shortening of the aPTT, indicating hypercoagulation following the internal blood clotting pathway mechanisms. At the same day, we observed the increased TT, indicating the acceleration of the fibrin clot formation in the final stage of blood coagulation. Hypercoagulative changes in the hemostasis system developing along the internal and external hemocoagulation pathways were evidenced by the shortening of the aPTT and PT in comparison with the values in the control rats on the 21st day of the post-ischemic period. Thus, the risk of secondary thrombosis persists for 2–3 weeks after a single short-term transient cerebral ischemia.

Keywords: transient cerebral ischemia, coagulation hemostasis, aPTT, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen

ЦИТИРОВАТЬ:

Шуваева В.Н., Горшкова О.П., Дворецкий Д.П. Коагуляционный гемостаз у крыс линии Вистар после кратковременной транзиторной ишемии головного мозга. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(9): 1189–1196.

DOI: 10.1134/S0869813919090127

TO CITE THIS ARTICLE:

Shuvaeva V.N., Gorshkova O.P., Dvoretzky D.P. Coagulation Hemostasis in Wistar Rats Following the Short-Term Transient Cerebral Ischemia. Russian Journal of Physiology. 105(9): 1189–1196.

DOI: 10.1134/S0869813919090127