

УДК [612.1:615.273.52:616.16]

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

О. П. ГОРШКОВА, В. Н. ШУВАЕВА, Д. П. ДВОРЕЦКИЙ

Динамика коагуляционного гемостаза у крыс в постишемическом периоде

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова»
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 09.10.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

Введение. Ишемические повреждения эндотелия сосудов влияют на коагуляционный гемостаз, ухудшая гемодинамику микроциркуляторной сосудистой сети головного мозга в результате реологической окклюзии. Изменения системы свертывания крови в отдаленном постишемическом периоде имеют свои особенности, которые в настоящее время изучены недостаточно.

Цель работы – изучить коагуляционный гемостаз и простаглицлин-синтетическую активность эндотелия пиальных сосудов у крыс на протяжении 21-го дня после однократной кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

Материал и методы. Ишемия воспроизводилась с помощью 12-минутной окклюзии обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией. Постишемические изменения исследовали в 4 отдельных группах крыс: на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й день после ишемии. Состояние системы свертывания крови оценивали по времени образования сгустка в цитратной плазме автоматическим оптическим коагулометрическим методом с использованием скрининговых тестов определения протромбинового и тромбинового времени и концентрации фибриногена, а простаглицлин-синтезирующую активность эндотелия – по реакции пиальных артериальных сосудов на индометацин.

Результаты. На 3-й день после ишемии наблюдалось увеличение протромбинового времени. Уровень фибриногена увеличивался на 3-й день и 14-й день постишемического периода. На 21-й день после воздействия снижалось тромбиновое время. Выявлена обратная корреляция простаглицлин-синтетической активности эндотелия пиальных сосудов с уровнем фибриногена и прямая корреляция с площадью сечения этих сосудов.

Выводы. Кратковременная глобальная ишемия головного мозга вызывает изменение механизмов системы свертывания крови, сохраняющиеся на протяжении 21 дня постишемического периода. Постишемические нарушения в системе гемостаза связаны с изменениями простаглицлин-синтетической активности эндотелия мозговых сосудов, что, наряду с ослаблением антиагрегационной способности сосудистой системы, является причиной сужения просвета сосудов пиального артериального русла.

Ключевые слова: коагуляционный гемостаз, ишемия головного мозга, пиальные артериальные сосуды

Для цитирования: Горшкова О. П., Шуваева В. Н., Дворецкий Д. П. Динамика коагуляционного гемостаза у крыс в постишемическом периоде. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):62–68. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

UDC [612.1:615.273.52:616.16]

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

O. P. GORSHKOVA, V. N. SHUVAEVA, D. P. DVORETSKIY

The coagulation hemostasis dynamics in rats in the post-ischemic time

Federal State Budgetary Institution of Science «Pavlov Institute of Physiology» of Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia
199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Received 09.10.18; accepted 14.12.18

Summary

Introduction. Ischemic injury to the endothelium influences on a coagulation hemostasis, worsening hemodynamics of cerebral microcirculation as a result of rheological occlusion. The long-term post-ischemic blood clotting system changes are not studied well by now.

The work *purpose* – to study a coagulation hemostasis and endothelial prostacyclin – synthetic activity of pial vessels within 21 days after single short-term transient cerebral ischemia in rat.

Material and Methods. Ischemia was reproduced by means of 12-minute time occlusion of both carotids with the simultaneous arterial hypotension. Post-ischemic changes were investigated in 4 groups of rats: on the 3rd, 7th, 14th and 21st day after ischemia. The state of blood clotting system was estimated on time of clot formation in the blood plasma by an automatic optical

method with use of screening tests of definition of prothrombin and thrombin clotting time and concentration of fibrinogen. Endothelial prostacyclin – synthetic activity was estimated by pial vessel reaction to indometacin.

Results. On the 3rd day after ischemia the increase in prothrombin time was observed. Level of fibrinogen increased on the 3rd and the 14th days of the post-ischemic time. On the 21st day after ischemia thrombin time decreased. The inverse correlation of pial vessel endothelial prostacyclin – synthetic activity with the fibrinogen level and direct correlation with vessel cross-sectional area of these vessels is established.

Conclusions. Short-time global cerebral ischemia causes changes of blood clotting system mechanisms lasting for 21 days of the post-ischemic time. Post-ischemic abnormalities in hemostasis system are connected with changes in endothelial prostacyclin – synthetic activity of cerebral vessels that, along with decreased anti-aggregation ability of vascular system, is also the reason of narrowing of the lumen in pial vessels.

Keywords: *coagulation hemostasis, cerebral ischemia, pial vessels*

For citation: Gorshkova O. P., Shuvaeva V. N., Dvoretckij D. P. The coagulation hemostasis dynamics in rats in the post-ischemic time. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):62–68. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

Введение

Одной из наиболее значимых и динамичных гомеостатических систем организма является система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). От ее функционального состояния в значительной степени зависит эффективность кровоснабжения тканей и органов. Ишемические повреждения могут приводить к изменениям состояния коагуляционного гемостаза, ухудшающим гемодинамику в микроциркуляторной сосудистой сети головного мозга в результате реологической окклюзии и способствующим возникновению повторных ишемических поражений мозга [1–4]. В основе постишемических изменений РАСК могут лежать ишемические повреждения эндотелия сосудов, приводящие к нарушению сосудистотромбоцитарного звена системы гемостаза [5–10]. Изменения состояния системы свертывания крови в отдаленном постишемическом периоде имеют свои особенности, которые в настоящее время изучены недостаточно полно.

Цель исследования – оценить динамику коагуляционного гемостаза и простаглицлин-синтетической активности эндотелия пимальных артериальных сосудов у крыс на протяжении 21 дня после однократной кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar (n=68) массой 230–300 г в соответствии с 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.

У наркотизированных хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 43 мг/100 г массы тела) крыс ишемия воспроизводилась с использованием техники 12-минутной окклюзии обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией (снижение и строгое поддержание артериального давления (АД) на уровне 45 ± 3 мм рт. ст. путем забора/реинфузии крови в гепаринизированный шприц) [11]. Постишемические изменения исследовали в 4 отдельных группах крыс: на 3-й (n=14), 7-й (n=15), 14-й (n=14) и 21-й (n=13) дни после ишемии. Контролем служили 2 группы интактных крыс (по 6 крыс в каждой группе). Предварительно проведенные исследова-

ния показали отсутствие достоверных различий в реакциях у интактных и ложнооперированных крыс линии Wistar.

Оценка изменений параметров коагуляционного гемостаза и уровня фибриногена проводилась методом автоматического оптического определения времени образования сгустка с помощью коагулометра CoaDATA 4001 (Великобритания) с использованием наборов реагентов HELENA BioSciences Europe (Великобритания). Посредством скрининговых тестов определяли протромбиновое время по Квику, концентрацию фибриногена по Клаусу и тромбиновое время.

Для проведения тестов кровь из сонной артерии наркотизированных животных (n=34: 6 – контроль, по 7 на 3-й и 7-й, 8 – на 14-й, 6 – на 21-й день постишемического периода) через канюлю отбирали в пластиковые пробирки с 3,8 %-м раствором цитрата натрия в отношении 9:1, центрифугировали в течение 15 мин при 1500 g и отделяли плазму.

Перед фиксированием времени образования сгустка цитратную плазму определенным образом подготавливали. При определении протромбинового времени 0,1 мл тестируемой плазмы инкубировали при 37 °С в течение 2 мин, после чего к ней добавляли 0,2 мл свежеприготовленной смеси жидкого тромбопластина и 0,025 М хлорида кальция (1:1). Для определения тромбинового времени к 0,2 мл инкубированной в течение 3 мин плазмы добавляли 0,1 мл реагента, содержащего лиофилизированный препарат бычьего тромбина (10 НИН ЕД/мл), разведенного в 2 мл дистиллированной воды. Поскольку кровь крыс содержит низкое количество фибриногена, определение его уровня проводили в неразведенной цитратной плазме. Плазму (0,2 мл) инкубировали в течение 2 мин, после чего добавляли 0,1 мл реагента (тромбиновый реагент – бычий тромбин, 100 МЕ – разводили 2 мл коалиновой суспензии, 0,5 г/л).

Для исследования простаглицлин-синтезирующей активности эндотелия сосудов проводилась проба с индометацином – неселективным ингибитором циклооксигеназы [12]. У наркотизированных хлоралгидратом крыс (n=34: 6 – контроль, 7–3-й, 8–7-й, 6–14-й, 7–21-й дни постишемического периода) исследовались реакции пимальных артериальных сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором индометацина (2×10^{-5} М, 20 мин). Для оценки состояния животных через канюлю в бедренной артерии измеряли среднее системное АД с помощью устрой-

ства для инвазивного измерения АД у крыс. Среднее АД у наркотизированных интактных животных составило $96,7 \pm 9,8$ мм рт. ст., у ишемизированных животных всех групп – $94,2 \pm 11,9$ мм рт. ст. В теменной области черепа животного ($n=34$: 6 – контроль, 7–3-й, 8–7-й, 6–14-й, 7–21-й дни постишемического периода) высверливалось отверстие площадью 2 см^2 , твердая мозговая оболочка в пределах которого удалялась. Методом прижизненной микрофотосъемки [13] ($\times 470$) фиксировалось фоновое изображение сосудов и их реакция на индометацин. Проведено измерение 563 участков сосудов диаметром от 14 до 98 мкм. Линейные размеры сосудов определяли при помощи программы «Inspector Matrox». Измеряли ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда, и далее вычисляли площадь поперечного сечения сосуда по формуле: $S = \pi r^2$, где r – радиус сосуда, равный $1/2$ его диаметра. Учитывали число участков и изменение средней площади сечения сосудов. О характере изменения простаглицлин-синтетической активности эндотелия судили по изменению числа констрикторных реакций сосудов на индометацин.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excell 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 вариантов в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи t-критерия Student. При распределении вариантов в выборке, отличном от нормального, применяли U-критерий Mann – Whitney (при сравнении двух групп) и критерий Kruskal – Wallis (при сравнении более двух групп). Корреляционный анализ производили с использованием г-критерия Spearman. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было установлено, что ишемия-реперфузия вызывает изменение активности процессов внешнего каскада системы свертывания крови, что проявляется, в частности, в увеличении (в среднем на 23,99 % по сравнению с интактными крысами, $p=0,024$, $U=24,5$, $n=7$, критерий Mann – Whitney) показателя протромбинового времени, наблюдаемом через 3 дня после перенесенной ишемии (таблица).

Увеличение протромбинового времени свидетельствует о гипокоагуляционных сдвигах [14] и может косвенно указывать на снижение активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови [14, 15]. В период с 7-го по 21-й день постишемического периода изменений механизма формирования протромбиназной активности не обнаружено: показатели протромбинового времени у крыс, перенесших ишемию, не отличались от таковых у интактных животных ($p > 0,05$ по критерию Kruskal – Wallis) (таблица).

Анализ содержания фибриногена в крови животных выявил его значительное увеличение на 3-й день после перенесенной ишемии: концентрация фибриногена в крови ишемизированных крыс равнялась $1,79 \pm 0,21$ г/л ($p < 0,05$, t-критерий Student), в то время как в крови интактных животных она была на уровне $0,81 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$, t-критерий Student) (таблица). Увеличение уровня фибриногена в этот отрезок постишемического периода на фоне увеличения протромбинового времени, указывающего на гипокоагуляционные сдвиги в системе свертывания крови, может свидетельствовать об активации постишемического воспалительного процесса, являющегося результатом развития оксидативного стресса [16–18]. Фибриноген является белком острой фазы, а любой воспалительный процесс сопровождается усилением синтеза белков острой фазы [14]. На 7-й день после перенесенной ишемии уровень фибриногена достоверно не отличался от значений у интактных животных (таблица). Новое повышение уровня фибриногена в крови ишемизированных животных (примерно в 2 раза относительно интактных крыс, $p=0,031$, $U=11,0$, $n=8$, критерий Mann – Whitney) отмечено на 14-й день после ишемического воздействия (таблица). Гиперфибриногенемия является одним из важных индукторов агрегальности тромбоцитов [19, 20]. Поэтому повышение уровня фибриногена в плазме крови при отсутствии других достоверных изменений процессов плазменного гемостаза, наблюдаемое через 14 дней после ишемии, может рассматриваться как предтромботическое состояние. На 21-й день после ишемии, несмотря на то, что уровень фибриногена достоверно не отличался от значений у интактных крыс, у перенесших ишемию животных наблюдалось достоверное снижение тромбинового времени (в среднем на 50 %, $p=0,0095$, $U=0$, $n=6$, критерий Mann – Whitney) (таблица). Снижение этого показателя свидетельствует об уменьшении времени трансформации фибриногена в фибрин [21], нарушении соотношения антикоагулянтов и прокоагулянтов, участвующих в формировании

Показатели гемостаза у крыс линии Wistar в постишемический период

Hemostasis in Wistar rats in the Post-ischemic Period					
Показатель гемостаза	Интактные крысы	Крысы после перенесенной ишемии мозга			
		3-й день	7-й день	14-й день	21-й день
Протромбиновое время, с	$34,3 \pm 3,5$	$42,5 \pm 2,3^{**}$	$34,4 \pm 4,7$	$39,2 \pm 2,6$	$37,8 \pm 4,7$
Тромбиновое время, с	$64,2 \pm 18,5$	$70,7 \pm 5,4$	$70,9 \pm 0,2$	$89,2 \pm 17,2$	$29,2 \pm 5,0^{**}$
Фибриноген, г/л	$0,81 \pm 0,19$	$1,79 \pm 0,21^{**}$	$1,34 \pm 0,44$	$1,51 \pm 0,39^*$	$1,10 \pm 0,01$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно значений у интактных крыс, критерий Mann – Whitney.

третьей фазы свертывания крови, и характеризует гиперкоагуляционные сдвиги [22, 23]. В период от 3 до 14 дней после перенесенной ишемии достоверных отличий показателя тромбинового времени во всех исследованных группах ишемизированных крыс по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных не отмечено (таблица).

В возникновении изменений в системе гемостаза большую роль играет состояние сосудистой стенки [5]. Первичное поражение сосудистой стенки при ишемии головного мозга, приводящее к нарушению антикоагулянтных свойств крови, может быть связано с реперфузионным повреждением эндотелия мозговых сосудов [24], обусловленным изменением его синтетической активности и, в частности, синтеза простаглицина [8, 25, 26]. Адекватность кровоснабжения головного мозга во многом обеспечивается системой пиальных артерий. Для подтверждения факта изменения простаглицин-синтезирующей активности эндотелия этих сосудов в постишемическом периоде мы провели пробу с индометацином. Индометацин является ингибитором циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, ведущего к образованию простаглицидов, в том числе и простаглицина [27, 28]. Блокада циклооксигеназы приводит к снижению синтеза простаглицина и вакантному увеличению синтеза лейкотриенов, являющихся активными вазоконстрикторами [29]. Доказательством участия простаглицина в регуляции тонуса пиальных сосудов может служить возникновение констрикторных реакций на воздействие индометацина у крыс, перенесших ишемию-реперфузию. В наших экспериментах орошение поверхности головного мозга раствором индометацина у интактных животных вызывало сужение ($44,83 \pm 13,73$ %) ($p < 0,05$, t-критерий Student) исследованных сосудов. На 3-й день после перенесенной ишемии достоверных отличий числа сузившихся в ответ на индометацин сосудов, по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных, не наблюдалось ($p > 0,05$ по критерию Kruskal – Wallis). Первые изменения были отмечены лишь на 7-й день после ишемии и сохранялись на протяжении всего исследованного постишемического периода. Изменения носили фазный характер. На 7-й день после ишемии число сузившихся сосудов на индометацин увеличилось до ($72,75 \pm 13,77$ %) ($p < 0,05$, t-критерий Student), а к 14-му дню снизилось примерно в 2 раза относительно числа констрикций у интактных крыс. Но в дальнейшем, на 21-й день после перенесенной ишемии, число пиальных артериальных сосудов, сузившихся в ответ на воздействие индометацина, вновь увеличилось (рис. 1). Корреляционный анализ зависимости концентрации фибриногена в крови от уровня простаглицин-синтетической активности эндотелия пиальных сосудов показал наличие достоверной отрицательной зависимости между этими показателями ($r = -0,337$; $p < 0,05$). Таким образом, изменение уровня фибриногена может быть следствием изменения простаглицин-синтетизирующей активности эндотелия.

Простаглицин образуется в клетках эндотелия и является одним из основных эндотелиальных вазоди-

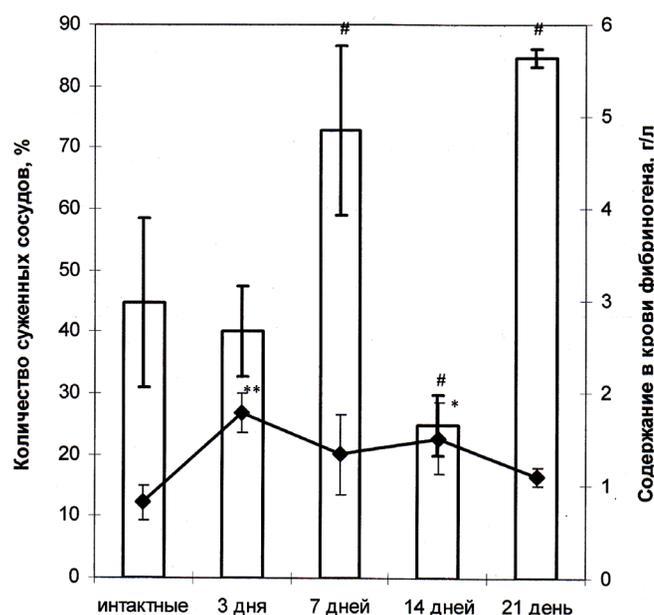


Рис. 1. Констрикция пиальных артериальных сосудов и уровень фибриногена в крови крыс в постишемический период.

Столбики – констрикция, график – фибриноген. По оси абсцисс: группы крыс в разные сроки постишемического периода; по оси ординат слева – количество суженных сосудов, % к общему числу исследованных сосудов; по оси ординат справа – содержание в крови фибриногена, г/л; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно значений у интактных крыс, критерий Mann – Whitney; # – $p < 0,05$ относительно значений у интактных крыс, t-критерий Student

Fig. 1 Constriction of pial arterial vessels and the level of fibrinogen in the blood of rats during the post-ischemic period.

Bars – constriction, graph – fibrinogen. On the x-axis: groups of rats at different times of the post-ischemic period; on the ordinate axis on the left – the number of narrowed vessels, % of the total number of investigated vessels; the ordinate axis on the right is the blood content of fibrinogen, g/l; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ relative to values in intact rats, Mann – Whitney test; # – $p < 0,05$ relative to values in intact rats, t-criterion Student

лататоров, участвующих в регуляции тонуса сосудов, поддержании их в дилатированном состоянии в покое [5, 6, 8, 10]. Развивающиеся повреждения эндотелия стенки сосудов, приводящие к изменению активности синтеза простаглицина, могут быть причиной изменений просвета сосудов [5, 8, 10]. Временные изменения кровотока при наличии сужения сосудов, в свою очередь, могут также стимулировать агрегационную способность тромбоцитов [30]. Проведенное нами исследование средней площади сечения пиального сосудистого русла показало изменение этого показателя уже с 7-го дня постишемического периода. На 7-й день после ишемии общая площадь сечения исследованных пиальных сосудов достоверно увеличивалась в среднем на 55,99 % ($p = 0,0031$, $U = 11338$, $n = 122$, критерий Mann – Whitney), на 14-й день после перенесенного воздействия, напротив, она уменьшалась в среднем на 57,90 % ($p = 0,0022$, $U = 9159,2$, $n = 101$, критерий Mann – Whitney) по сравнению со значениями у интактных животных (рис. 2).

Тенденция к снижению средней площади сечения исследованных сосудов сохранялась и к 21-му дню постишемического периода, однако различия были статистически недостоверны ($p > 0,05$ по критерию Kruskal – Wallis). По результатам проведенного статистического анализа нами была установлена корреляционная зависимость площади сечения пиальных ар-

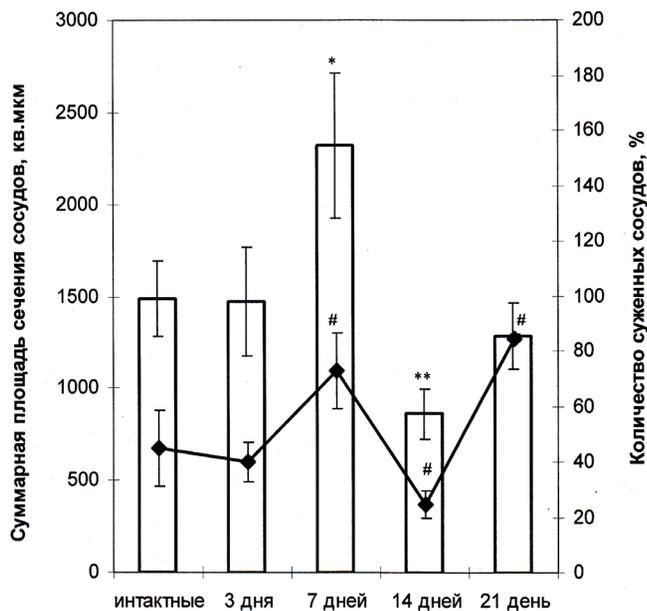


Рис. 2. Суммарная площадь сечения и количество суженных сосудов у крыс в постишемический период.

Столбики – площадь сечения, график – количество суженных сосудов. По оси абсцисс: группы крыс в разные сроки постишемического периода; по оси ординат слева – суммарная площадь сечения исследованных сосудов, мкм²; по оси ординат справа – количество суженных сосудов, % к общему числу исследованных сосудов; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно значений у интактных крыс, критерий Mann – Whitney; # – $p < 0,05$ относительно значений у интактных крыс, t-критерий Student

Fig. 2. The total cross-sectional area and the number of narrowed vessels in rats during the post-ischemic period.

The bars – the cross-sectional area, the graph – the number of narrowed vessels. On the x-axis: groups of rats at different times of the post-ischemic period; the ordinate axis on the left is the total cross-sectional area of the investigated vessels, square um; the ordinate axis on the right is the number of narrowed vessels, % of the total number of vessels studied; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ relative to values in intact rats, Mann – Whitney test; # – $p < 0,05$ relative to values in intact rats, t-criterion Student

териальных сосудов от уровня простаглицлин-синтетической активности их эндотелия ($r=0,532$; $p < 0,05$).

Выводы

1. Установлено, что кратковременная глобальная ишемия-реперфузия головного мозга вызывает изменения механизмов системы свертывания крови, которые сохраняются на протяжении 21 дня пост-ишемического периода.

2. На 3-й день после перенесенной крысами ишемии происходит снижение активности процессов внешнего каскада системы свертывания крови, что проявляется в увеличении протромбинового времени и указывает на изменение механизма формирования протромбиназной активности, свидетельствующее о гипокоагуляционных сдвигах.

3. К 21-му дню после ишемии происходит активация процессов конечного этапа свертывания крови, проявляющаяся в снижении тромбинового времени, что указывает на ускорение процесса образования фибринового сгустка.

4. Изменения коагуляционного гемостаза сопровождаются увеличением уровня фибриногена в периферической крови на 3-й и 14-й дни после ишемии.

5. Постишемические нарушения в системе гемостаза связаны с изменениями простаглицлин-синтетической активности эндотелия мозговых сосудов.

Работа выполнена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 18-015-00077.

Литература/ References

1. Кривохижина Л. В., Давыдова Е. В., Альтман Д. Ш. и др. Церебральные микроциркуляторные расстройства и показатели гемостаза у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга // Ом. науч. вестн. 2013. № 1 (118). С. 65–67 [Krivokhizhina LV, Davydova EV, Al'tman DSh, Zurochka AV, Ermolaeva EN. Cerebral'nye mikro-cirkulyatornye rasstrojstva i pokazateli gemostaza u veteranov Afganistana s raznymi formami khronicheskoy ishemii mozga. Omsk scientific bulletin. 2013;1(118):65–67. (In Russ.)].

2. Танашиян М. М., Ионова В. Г. Малые ишемические инсульты: гемореология, гемостаз // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова (Прил.: Инсульт). – 2003. – № 9. – С. 138–141. [Tanashyan MM, Ionova VG. Malye ishemicheskie insulyty: gemoreologiya, gemostaz. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova. (Prilozhenie «Insul't»). 2003;9:138–141. (In Russ.)].

3. Шутов А. А., Байдина Т. В., Агафонов А. В. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – № 14. – С. 42–45. [Shutov AA, Bajdina TV, Agafonov AV. Disfunkciya endoteliya u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom. Zhurnal neurologii i psikiatrii. 2005;14:42–45. (In Russ.)].

4. Armaganian L, Kam G, Eisenberg PR, Schechtman KB, Abendschein DR. Role of tissue factor-mediated coagulation in ischemia reperfusion-induced injury of Langendorff-perfused rabbit hearts. Coron. Artery Dis. 2000;11(6):481–487. (In Russ.)]. Doi: 10.1097/00019501-200009000-00006.

5. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127. [Babichev AV. Rol' endoteliya v mekhanizmax gemostaza. Pediatrics. 2013;4(1):122–127. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/ped41122-127.

6. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endotelial'naya disfunkciya i ee osnovnye marker. Regional hemodynamics and mikro-cirkulation. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.2015.5.

7. Воронков А. В., Поздняков Д. И., Мамлеев А. В. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия сосудов головного мозга крыс на различных моделях его ишемического повреждения // Соврем. проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22406> (дата обращения 02.10.2018). [Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Mamleev AV. Izuchenie vazodilatiruushchej i antitromboticheskoy funkicii endoteliya sosudov golovnogogo mozga krysa na razlichnykh modelyakh ego ishemicheskogo povrezhdeniya. Modern problems of science and education. 2015; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22406> (accessed 02.10.2018). (In Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.2015.5.

8. Глаголева Т. И., Медведев И. Н. Выраженность антиагрегационных влияний сосудистой стенки на тромбоциты у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне метаболически значимого воздействия // Соврем. проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. URL: <https://www.science-education.ru/108-9043> (дата обращения 23.09.2018). [Glagoleva TI, Medvedev IN. Vyrazhennost' antiagregacionnykh vliyanij sosudistoj stenki na trombocity u novorozhdennykh telyat s deficitom zheleza na fone metabolicheski znachimogo vozdeistvia. Modern problems of science

and education. 2013;2. Available at: <https://www.science-education.ru/108-9043> (accessed 23.09.2018). Doi: 10.17513/spno.2013.2.

9. Cooper D, Chitman KD, Williams MC, Granger DN. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003;284:G1027–G1033. Doi: 10.1152/ajpgi.00457.2002.

10. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases. *Arzeimittelforschung.* 1994;Bd. 44:402–407. Doi: 10.1016/b978-012721985-1/50004-6.

11. Горшкова О. П., Ленцман М. В., Артемьева А. И., Дворецкий Д. П. Динамика изменения реактивности пилальных сосудов после кратковременной ишемии головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 1 (53). – С. 74–78. [Gorshkova OP, Lentsman MV, Artem'eva AI, Dvoretzky DP. Dinamika izmeneniya reaktivnosti pial'nyh sosudov posle kratkovremennoi ishemii golovnoogo mozga. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2015;14(1(53)):74–78. (In Russ.)].

12. Davidge ST. Prostaglandin H synthase and vascular function. *Circ Res.* 2001;89(8):650–660. Doi: 10.1161/hh2001.098351.

13. Шуваева В. Н., Костылев А. В., Линькова Н. С., Горшкова О. П. Влияние He-Ne-лазерного излучения низкой мощности на адренореактивность пилальных артериальных сосудов и деформируемость эритроцитов у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 1 (25). – С. 31–37. [Shuvaeva VN, Kostylev AV, Lin'kova NS, Gorshkova OP. Vliyanie He-Ne-lasernogo izlucheniya niskoi moshchnosti na adrenoreaktivnost' pial'nyh arterial'nyh sosudov i deformiruemost' eritrotsitov u krysov. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2008;7(1(25)):31–37. (In Russ.)].

14. 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 // Фундамент. исслед. – 2009. – № 4. – С. 7–11. URL: <https://www.fundamental-research.ru/pdf/2009/4/1.pdf> (дата обращения 03.09.2018). [Barsukov VU, Chesnokova NP, Plokhov VN. Sostoyanie koagulyacionnogo gemostaza i fibrinoliza u bol'nykh uzlovoj formoj raka molochnoi zhelezy v dinamike opakholevoj progressii. *Fundamental research.* 2009;4:7–11. Available at: <https://www.fundamental-research.ru/pdf/2009/4/1.pdf> (accessed 03.09.2018).

15. Кашкин В. А., Стеклова А. П., Абрашова Т. В. и др. Особенности состояния гемостаза у крыс // Международный вестник ветеринарии. – 2013. – № 4. – С. 88–93. [Kashkin VA, Steklova AP, Abrashova TV, Makarova MN, Makarov VG. Osobennosti sostoyaniya gemostaza u krysov. *International bulletin of Veterinary Medicine.* 2013;4:88–93. (In Russ.)]. Doi: 10.17238/issn2072-2419.

16. Щербак Н. С., Бельтюков П. П., Овчинников Д. А. и др. Влияние ишемического посткондиционирования на активность С3 компонента комплемента при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 29–32. [Shcherbak NS, Bel'tyukov PP, Ovchinnikov DA, Kuz'menkov AN, Gordeeva MS, Galagudza MM, Barantsevich ER, Shlyahko EV. Vliyanie ishemicheskogo postkondicionirovaniya na aktivnost' С3 komponenta pri ishemicheskom i reperfuзионном povrezhdenii golovnoogo mozga. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2012;19(3):29–32. (In Russ.)].

17. Kawabori M, Yenari MA. Inflammatory responses in brain ischemia. *Curr. Med Chem.* 2015;22(10):1258–1277. Doi: 10.2174/0929867322666150209154036.

18. Zoppo G, Ginis I, Hallenberck JM, Iadekola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathology.* 2006;10:95–112. Doi: 10.1111/j.1750-3639.2000.tb00247.x.

19. Бредихин А. В., Чеха О. А., Бредихин К. А. и др. К вопросу коррекции гиперфибринемии при ишемическом инсульте (клинический случай) // Журн. неврол. им. Б. М. Маньковского. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 36–38. [Bredikhin AV, Chekha OA, Bredikhin KA, Rad'ko II, Lyashko VN. K voprosu korrektsii giperfibrinemii pri ishemicheskom insul'te (klinicheskij sluchaj). *The Journal of Neuroscience of B. M. Man'kovsky.* 2014;2(1):36–38. (In Russ.)].

20. Гафарова М. Э., Домашенко М. А., Коробкова Д. З. и др. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии // Анналы неврол. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–10. [Gafarova ME, Domashenko MA, Korobkova DZ, Maksimova MYu, Loskutnikov MN, Shabalina AA, Kostyreva MV, Konovalov RN. Gemoreologiya i gemostaz u pacientov s ishemicheskim insul'tom pri provedenii tromboliticheskoi terapii. *Annaly nevrologii.* 2015;9(1):4–10. (In Russ.)].

21. Ройтман Е. В., Фирсов Н. Н., Дементьева М. Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 33. – С. 5–12. [Rojtman EV, Firsov NN, Dement'eva MG. Terminy, ponyatiya i podkhody k issledovaniyu reologii krovi. *Tromboz, gemostaz i Reologia.* 2000;33:5–12. (In Russ.)].

22. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. КЛД. – М., 2005. – 227 с. [Dolgov VV, Svirin PV. *Laboratornaya diagnostika narushenij gemostaza.* KLD. M., 2005. 227 p. (In Russ.)].

23. Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F. *Laboratory techniques in thrombosis. A Manual Dordrecht: Kluwer Academic Publishers BV.* 1999:308. Doi: 10.1007/978-94-011-4722-4.

24. Максимович Н. Е. Роль оксида азота нейронального и экстранейронального происхождения в повреждении эндотелия и формировании его дисфункции при ишемии реперфузии головного мозга у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 3. – С. 63–68. Maksimovich NE. Rol' oksida azota nejronal'nogo i extranejronal'nogo proiskhozhdeniya v povrezhdenii endoteliya i formirovanii ego disfunkcii pri ishemii reperfuzii golovnoogo mozga u krysov. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2004;3:63–68. (In Russ.)].

25. Василевская Л. А., Нечипуренко Н. И., Пащковская И. Д. Функциональное состояние эндотелия и оценка тканевой гипоксии на момент развития у пациентов транзитной ишемической атаки // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 30–36. [Vasilevskaya LA, Nechipurenko NI, Pashkovskaya ID. Funkcional'noe sostoyanie endoteliya i ocenka tkanevoj gipoksii na moment razvitiya u pacientov tranzitornoj ishemicheskoj ataki. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2018;17(2):30–36. (In Russ.)].

26. Golino P, Ragni M, Cirillo P, Avvedimento VE, Feliciello A, Esposito N, Scognamiglio A, Trimarco B, Iaccarino G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nat Med.* 1996;2(1):35–40. Doi: 10.1038/nm0196-35.

27. Prostaglandins and related substances / PaceAsciac C., Granstrom E. (eds.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. 1983:229. Doi: 10.1016/s0167-7306(08)60539-6.

28. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with

human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1999;96:7563–7568. Doi: 10.1073/pnas.96.13.7563.

29. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с. [Totolyan AA, Freidlin IS. *Kletki immunnnoi sistemy. SPb.: Nauka, 2000:231. (In Russ.)*].

30. Танашиян М. М., Лагода О. В. Профилактика ишемического инсульта у больных с атеротромбозом // *Росс. мед. журн.* – 2014. – № 22. – С. 1600. URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Profilaktika_ishemicheskogo_insulyta_u_bolnyh_s_aterotrombozom. [Tanashyan MM, Lagoda OV. *Profilaktika ishemicheskogo insul'ta u bol'nyh s aterotrombosom. Medical Journal of the Russian Federation. 2014;22:1600. Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Profilaktika_ishemicheskogo_insulyta_u_bolnyh_s_aterotrombozom. (In Russ.)*].

Информация об авторах

Горшкова Оксана Петровна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: o_gorshkova@inbox.ru.

Шуваева Вера Николаевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: shuvaevavn@infran.ru.

Дворецкий Жан Петрович – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: dvoretskiidp@infran.ru.

Author information

Gorshkova Oxana P. – Senior Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (IF RAS), Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Saint-Petersburg, e-mail: o_gorshkova@inbox.ru.

Shuvaeva Vera N. – Senior Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (IF RAS), Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Saint-Petersburg, e-mail: shuvaevavn@infran.ru.

Dvoretzkij Dzhan P. – Chief Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (IF RAS), Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Saint-Petersburg, e-mail: dvoretskiidp@infran.ru.