

УДК 612.115.12:[57.042.05.577.16]

DOI: 10.37482/2687-1491-Z032

**ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СДВИГИ У КРЫС
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ГИПЕР- И ГИПОТЕРМИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
И ИХ КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИНАМИ А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р**

А.В. Самойлов*/** ORCID: [0000-0001-5022-0448](https://orcid.org/0000-0001-5022-0448)

В.Г. Соловьев* ORCID: [0000-0003-4870-2282](https://orcid.org/0000-0003-4870-2282)

Т.Ю. Астахова*/** ORCID: [0000-0002-8777-0686](https://orcid.org/0000-0002-8777-0686)

*Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
(Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Ханты-Мансийск)

**Окружная клиническая больница г. Ханты-Мансийска

Цель исследования – оценить состояние гемостаза при дополнительном введении в рацион комплекса витаминов и возможность коррекции ими изменений свертывания крови в условиях комбинированного термического воздействия на организм лабораторных животных (белые крысы). Животные получали полноценное питание с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов и микроэлементов. Крысы опытной группы в составе суточных порций получали дополнительно к рациону витамины А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р в лечебных дозах, адекватных рекомендуемым для человека, животные контрольной группы витамины не получали. После 14-суточного содержания часть животных обеих групп подвергали комбинированному термическому стрессу. Все болезненные манипуляции производили под наркозом этоксиэтаном. Пробы крови забирали сразу после стресс-воздействия в шприц из обнаженной овальным разрезом яремной вены. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8 %-м раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Последующая обработка крови соответствовала требованиям, принятым для коагулологических исследований. Изучены следующие показатели гемостаза: количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, активность антитромбина III, содержание фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Полученные результаты показали, что комбинированное термическое воздействие вызывает у крыс существенное ускорение непрерывно протекающего свертывания крови (тромбоцитопения потребления, гипофибриногенемия, расхождение показателей клоттинговых тестов). Дополнительная витаминизация ограничивает выраженность этих изменений, что проявляется отсутствием потребления тромбоцитов, уменьшением потребления плазменных факторов свертывания и сохранением высокого антитромбинового потенциала.

Ключевые слова: гемостаз, тромбоциты, тромбиногенез, витамины, гипертермия, гипотермия, термический стресс, белые крысы.

Ответственный за переписку: Самойлов Антон Викторович, адрес: 628007, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; e-mail: acid2001@rambler.ru

Для цитирования: Самойлов А.В., Соловьев В.Г., Астахова Т.Ю. Гемостатические сдвиги у крыс при комбинированном гипер- и гипотермическом воздействии и их коррекция витаминами А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р // Журн. мед.-биол. исследований. 2020. Т. 8, № 4. С. 394–400. DOI: 10.37482/2687-1491-Z032

Расстройства гемостаза занимают одно из важнейших мест в картине общей патологии человека, имея широкую распространенность и достаточно высокий риск развития неблагоприятных осложнений. В физиологических условиях интенсивность протекания гемостатических реакций зависит от совокупного действия химических, физических и биологических факторов. Так, известно, что активность тромбогенеза изменяется под воздействием ряда микронутриентов, в частности витаминов [1]. Доказано, что влияние витаминов на процессы свертывания крови во многом обусловлено их антиоксидантными свойствами [2]. В то же время в доступной литературе присутствует достаточное количество сведений об изменениях интенсивности непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) в условиях разнообразных стресс-воздействий: гипоксия, гипер- и гипокинезия, механическая травма, влияние ультразвука, электромагнитных колебаний и др. [3–5]. Особое место в этом ряду занимают термические факторы [6, 7].

Характерная для условий Среднего Приобья (территории, причисленной к районам Крайнего Севера) скоротечная смена погодных условий (особенно атмосферного давления) в течение короткого временного отрезка (часы, сутки) в совокупности с низкотемпературными среднегодовыми графиками и проявлениями резко континентального климата способствует развитию сезонных десинхронозов, рассогласованию адаптационных возможностей систем жизнеобеспечения. Неблагоприятное влияние подобных режимов особенно сказывается на наиболее уязвимой части населения – мигрантах, детях и пожилых людях. Ситуация может усугубляться наличием гиповитаминозов, широко распространенных в районах северных широт. В связи с этим определенный интерес представляет изучение состояния гемостаза при экстремальном воздействии на организм резко сменяющейся температуры на фоне различного обеспечения его витаминами.

Цель данного исследования – оценить состояние гемостаза при дополнительном введе-

нии в рацион комплекса витаминов и возможность коррекции ими изменений свертывания крови в условиях комбинированного термического воздействия на организм лабораторных животных (белые крысы).

Материалы и методы. В качестве экспериментальных животных использовались белые лабораторные крысы – 48 самцов 2,5-месячного возраста, массой 200–250 г.

Все животные получали полноценное питание с оптимальным соотношением белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных компонентов, в соответствии с ГОСТ Р 50258–92 (комбикорма полнорационные для лабораторных животных). Животные опытной группы (24 особи) в течение 14 дней в составе суточных порций получали дополнительно к рациону лечебные дозы витаминов, адекватные рекомендуемым для человека, в расчете на одну особь: витамин А (ретинола ацетат) – 0,2 мг; витамин Е (альфа-токоферола ацетат) – 1,8 мг; витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид) – 0,54 мг; витамин В₉ (фолиевая кислота) – 0,09 мг; витамин В₁₂ (цианокобаламин) – 0,081 мг; витамин Р (рутин) – 80 мг. Животные контрольной группы (24 особи) витамины не получали. После 14-суточного содержания часть животных обеих групп (по 12 особей из каждой) подвергалась комбинированному термическому стрессу. Таким образом были сформированы 4 группы: «Интактные», «Витамины без стресса», «Стресс без витаминов» и «Стресс + витамины».

Комбинированное воздействие моделировалось сменой гипертермического и гипотермического режимов. Гипертермическое воздействие моделировалось помещением животных в воздушный термостат с температурой +45 °С на 30 мин, гипотермическое – помещением животных в воду с температурой +5 °С на 10 мин, а затем на открытый воздух с температурой –15 °С на 15 мин.

Планируя эксперимент, авторы руководствовались основными принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986 г.).

Все вмешательства, с целью исключения их болезненности, выполнялись под наркозом этоксиэтаном. Из яремной вены производился забор крови (стабилизация 3,8 %-м цитратом натрия в соотношении 1:9). Отбор проб и их последующая обработка осуществлялись согласно принятым требованиям для коагулологических исследований.

Количество тромбоцитов в крови определялось на анализаторе «Гемалайт 1260» (Dixon, Россия). Показатели плазменного гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), активность анти-тромбина III (АТ-III), содержание фибриногена (ФГ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) – оценивались на коагулометре ACL 200 (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Полученные данные подвергались статистическому анализу при помощи программ Statistica 8.0, Microsoft Excel 2010. Цифровые показатели представлены средним выборочным значением (M) и стандартным отклонением среднего выборочного (m). Ввиду нормального

распределения для сравнения различий в группах использовался критерий Стьюдента, при степени значимости $p \leq 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты. Коагулометрические показатели всех групп животных приведены в *таблице*. Как оказалось, дополнительное введение в рацион крыс витаминов привело к удлинению АЧТВ, снижению содержания фибриногена, приросту антитромбиновой активности и увеличению количества тромбоцитов. Следует отметить, что данные сдвиги происходили в рамках референтных значений для данного вида биологических объектов.

У крыс, не получавших дополнительно витамины, стресс-воздействие вызвало существенное ускорение НВСК. Так, на 42 % снизилось содержание тромбоцитов, в 5,5 раз уменьшилась концентрация фибриногена; показатели клоттинговых тестов характеризовались рассогласованием – при снижении АЧТВ (на 37 %) и ТВ (на 61 %) увеличилось ПТВ (в 2,9 раза). Заметным оказался прирост продуктов паракоагуляции – содержание РФМК выросло в 4,6 раза.

В группе витаминизированных животных столь выраженных последствий не наблюдалось:

СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У КРЫС ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПЕР- И ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ФАКТОРОВ НА ФОНЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

ВИТАМИНОВ А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р ($M \pm m$)

THE STATE OF HAEMOSTASIS IN RATS AT COMBINED HYPER- AND HYPOTHERMIC EXPOSURE WITH PRIOR ADMINISTRATION OF VITAMINS A, E, B₆, B₉, B₁₂, P ($M \pm m$)

Показатель	Экспериментальная группа			
	Интактные ($n = 12$)	Витамины без стресса ($n = 12$)	Стресс без витаминов ($n = 12$)	Стресс + витамины ($n = 12$)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	515 \pm 17	592 \pm 27 ^x	301 \pm 28 ^x	605 \pm 51 ^{xx}
АЧТВ, с	27,0 \pm 0,5	39,2 \pm 0,9 ^x	17,2 \pm 0,9 ^x	31,5 \pm 3,9 ^{xx}
ПТВ, с	8,0 \pm 0,6	9,3 \pm 0,9	22,9 \pm 0,5 ^x	9,9 \pm 0,7 ^{xx}
ТВ, с	45,0 \pm 5,0	38,2 \pm 2,7	17,5 \pm 1,3 ^x	28,2 \pm 1,2 ^{xx}
РФМК, мг/%	5,9 \pm 0,2	3,0 \pm 2,3	27,1 \pm 0,3 ^x	13,8 \pm 2,3 ^{xx}
АТ-III, %	96,0 \pm 1,7	117,0 \pm 1,3 ^x	92,8 \pm 2,8	105,6 \pm 1,9 ^{xx}
ФГ, г/л	7,1 \pm 1,6	3,4 \pm 0,8 ^x	1,3 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2

Примечание. Установлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$): ^x – по сравнению с группой «Интактные»; ^{xx} – по сравнению с группой «Витамины без стресса».

уменьшение АЧТВ составило 20 %, ТВ – 26 %, уровень фибриногена снизился лишь в 1,9 раза. Немаловажно, что у крыс данной группы отсутствовало потребление тромбоцитов и на высоком уровне сохранился антитромбиновый потенциал.

Обсуждение. В соответствии с целью работы, из группы витаминов с доказанным антиоксидантным действием для нашего исследования были выбраны витамины А, Е и Р. В дополнение к этому были включены витамины В₆, В₉ и В₁₂, участвующие в метаболизме гомоцистеина – метаболического индикатора претромботических состояний.

Как и ожидалось, введение витаминов лабораторным крысам в обозначенных дозах не оказало существенного влияния на биохимический компонент гемостаза, лишь изменения АЧТВ свидетельствовали о наклонности к гипокоагулемии – возможно, из-за прироста антитромбиновой активности. В целом полученные данные согласуются с результатами других авторов, изучавших влияние различных витаминных комплексов на гемостаз интактных животных [8, 9].

Комбинированное воздействие гипер- и гипотермии привело к ускорению НВСК у крыс, что проявилось изменениями различных звеньев гемостаза. На зависимость гемостатического баланса от изменения температурных режимов указывают и многочисленные литературные источники [10–12]. Вместе с тем отсутствие какой-либо существенной реакции со стороны антиромбиновой системы позволяет констатировать, что выбранный нами модельный эффектор вызывал изменения интенсивности НВСК в рамках физиологических границ, стимулируя адаптационные возможности компонентов гемостаза. В физиологических условиях такие сдвиги быстро самопроизвольно устраняются сложными системами регуляции агрегатного состояния крови и не требуют фармакологических вмешательств. Предполагаемую угрозу осложнений, по всей вероятности, можно ожидать лишь в тех случаях, когда дополнительно присутствует наклонность к

гиперкоагуляции (наследственные или приобретенные претромботические состояния, болезни, связанные с нарушением архитектуры сосудов, и т. д.), требующая применения средств направленного воздействия на гемостаз. Витамины (за исключением витамина К) к таковым не относятся. Вместе с тем к настоящему времени накоплено достаточно сведений о непрямом коагулотропном эффекте ряда витаминов, что могло бы оказаться полезным для поддержания физиологического баланса компонентов НВСК [13, 14]. Это становится актуальным и в связи с тем, что, по мнению многих авторов, население РФ испытывает «витаминный голод», когда замедляются разнонаправленные метаболические процессы, напрямую не связанные с гемостазом, а дополнительное введение витаминов фактически не имеет противопоказаний и побочных эффектов [15].

Как выяснилось, предварительное (за 2 недели до воздействия) введение крысам витаминов А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р уменьшает вовлечение компонентов системы гемостаза (клеток крови, белковых про- и антикоагулянтов) в процесс активации.

Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Пероральное введение крысам в течение 14 сут. витаминов А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р в дозах, адекватных лечебным для человека, не оказывает существенного влияния на состояние компонентов системы гемостаза, проявляясь тенденцией к гипокоагулемии.

2. Однократные, невысокой интенсивности температурные воздействия на организм лабораторных крыс приводят к ускорению НВСК, не выходящего за рамки физиологических пределов.

3. Активация компонентов гемостаза (клеток крови, про- и антикоагулянтов) у крыс под влиянием температурных воздействий ограничивается предварительным введением витаминов А, Е, В₆, В₉, В₁₂, Р.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Васильев Л.А., Галушко М.Г., Щепетева О.К. и др. Витамины А, Е, С, В₅ и В₁₂, гемостаз и перекисное окисление липидов // Влияние важнейших витаминов-антиоксидантов на непрерывное внутрисосудистое свертывание и толерантность к тромбину. М.: Мед. кн., 2009. С. 8–12.
2. Бышевский А.Ш., Винокурова Е.А., Галян С.Л., Дементьева И.А., Забара Е.В., Зверева И.В., Карпова И.А., Полякова В.А., Ральченко И.В., Рудзевич А.Ю., Сулкарнаева Г.А., Шаповалов П.Я., Шаповалова Е.М., Шевлюкова Т.П. Витамины, липидпероксидация и гемостаз // Фундам. исследования. 2008. № 3. С. 80–81.
3. Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Свертываемость крови при реакции напряжения. Свердловск: Сред.-Урал. кн. изд-во, 1986. 176 с.
4. Лычева Н.А., Шахматов И.И., Москаленко С.В. Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза в гипотермическом и раннем реактивном периодах общей холодовой травмы у крыс // Казан. мед. журн. 2017. Т. 98, № 6. С. 989–993. DOI: 10.17750/КМЖ2017-989
5. Шахматов И.И., Киселёв В.И. Универсальные механизмы реагирования системы гемостаза на действие различных стрессоров // Бюл. мед. науки. 2017. № 1(5). С. 14–19. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.1(5).14-19
6. Николаев В.Ю., Шахматов И.И., Киселёв В.И., Улитина О.М., Алексеева О.В., Бондарчук Ю.А., Николаева К.С. Гемостазиологический профиль крыс в постгипертермическом периоде после общей гипертермии высокого уровня // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2016. № 11. С. 1068–1071.
7. Borgman M.A., Zaar M., Aden J.K., Schlader Z.J., Gagnon D., Rivas E., Kern J., Koons N.J., Convertino V.A., Cap A.P., Crandall C. Hemostatic Responses to Exercise, Dehydration, and Simulated Bleeding in Heat-Stressed Humans // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2019. Vol. 316, № 2. P. R145–R156. DOI: 10.1152/ajpregu.00223.2018; PMID: 30231210
8. Галян С.Л. Предупреждение и ограничение витаминами-антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбемией: дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 1993.
9. Плотников М.Б., Иванов И.С., Сидехменова А.В. Влияние композиции дигидрохверцетина и липоевой кислоты на показатели гемостаза в условиях модели хронической венозной недостаточности нижних конечностей у крыс // Сиб. мед. журн. 2012. Т. 27, № 1. С. 122–124.
10. Киселёв В.И., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Лычева Н.А., Алексеева О.В., Бондарчук Ю.А., Николаев В.Ю. Однократное длительное действие стрессоров различной природы в развитии ДВС-синдрома у крыс // Бюл. сиб. медицины. 2014. Т. 13, № 6. С. 131–138.
11. Levi M. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia) // Semin. Thromb. Hemost. 2018. Vol. 44, № 7. P. 651–655. DOI: 10.1055/s-0038-1648231; PMID: 29920620
12. Van Poucke S., Stevens K., Marcus A.E., Lancé M. Hypothermia: Effects on Platelet Function and Hemostasis // Thromb. J. 2014. Vol. 12, № 1. Art. № 31. DOI: 10.1186/s12959-014-0031-z; PMID: 25506269
13. Шадрина В.Д., Потолицына Н.Н., Паришкова О.И., Есева Т.В., Бойко Е.Р. Функциональная активность антиоксидантной системы у человека на Севере в течение года // Экология человека. 2018. № 3. С. 33–38. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-3-33-38
14. Шаповалова Е.М., Бессонова Н.С., Шидин А.В. Эффекты отсутствия и дефицита витаминов А, Е и В₁₂ на липидпероксидацию и гемостаз // Науч. мед. вестн. 2016. № 3(5). С. 56–63. DOI: 10.17117/nm.2016.03.056
15. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании // Consilium Medicum. 2017. № 19(12). С. 76–83. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83

References

1. Vasil'ev L.A., Galushko M.G., Shchepeteva O.K., et al. Vitamins A, E, C, B₅ i B₁₂, gemostaz i perekisnoe okislenie lipidov [Vitamins A, E, C, B₅ and B₁₂, Haemostasis and Lipid Peroxidation]. *Vliyanie vazhneyshikh vitaminov-antioksidantov na nepreryvnoe vnutrisosudistoe svertyvanie i tolerantnost' k trombinu* [The Effect of the Most Important Antioxidant Vitamins on Continuous Intravascular Coagulation and Thrombin Tolerance]. Moscow, 2009, pp. 8–12.

2. Byshevskiy A.Sh., Vinokurova E.A., Galyan S.L., Dement'eva I.A., Zabara E.V., Zvereva I.V., Karpova I.A., Polyakova V.A., Ral'chenko I.V., Rudzevich A.Yu., Sulkarnaeva G.A., Shapovalov P.Ya., Shapovalova E.M., Shevlyukova T.P. Vitaminy, lipidperoksidatsiya i gemostaz [Vitamins, Lipid Peroxidation and Haemostasis]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2008, no. 3, pp. 80–81.

3. Byshevskiy A.Sh., Kozhevnikov V.N. *Svertyvaemost' krovi pri reaktsii napryazheniya* [Coagulation During Stress Reaction]. Sverdlovsk, 1986. 176 p.

4. Lycheva N.A., Shakhmatov I.I., Moskalenko S.V. Sravnitel'naya kharakteristika sostoyaniya sistemy gemostaza v gipotermicheskom i rannem reaktivnom periodakh obshchey kholodovoy travmy u kryss [Comparative Characteristics of the Hemostasis System State During Hypothermic and Early Reactive Periods of General Freeze Injury in Rats]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2017, vol. 98, no. 6, pp. 989–993. DOI: 10.17750/KMJ2017-989

5. Shakhmatov I.I., Kiselev V.I. Universal'nye mekhanizmy reagirovaniya sistemy gemostaza na deystvie razlichnykh stressorov [Universal Mechanisms of the Haemostatic System's Response to the Action of Various Stressors]. *Byulleten' meditsinskoy nauki*, 2017, no. 1, pp. 14–19. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.1(5).14-19

6. Nikolaev V.Yu., Shakhmatov I.I., Kiselev V.I., Ulitina O.M., Alekseeva O.V., Bondarchuk Yu.A., Nikolaeva K.S. Gemostaziologicheskiy profil' kryss v postgipertermicheskom periode posle obshchey gipertermii vysokogo urovnya [Indicators of Hemostasis System of Rats in Postoperational Period After the General High-Level Hyperthermia]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2016, no. 11, pp. 1068–1071.

7. Borgman M.A., Zaar M., Aden J.K., Schlader Z.J., Gagnon D., Rivas E., Kern J., Koons N.J., Convertino V.A., Cap A.P., Crandall C. Hemostatic Responses to Exercise, Dehydration, and Simulated Bleeding in Heat-Stressed Humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2019, vol. 316, no. 2, pp. R145–R156. DOI: 10.1152/ajpregu.00223.2018; PMID: 30231210

8. Galyan S.L. *Preduprezhdenie i ogranichenie vitaminami-antioksidantami narusheniy gemostaza, vyzyvayemykh trombinemiy* [Using Antioxidant Vitamins to Prevent and Curb Haemostatic Disorders Caused by Thrombinemia: Diss.]. Chelyabinsk, 1993.

9. Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Sidekhmenova A.V. Vliyanie kompozitsii digidrokvertsetina i lipoevoy kisloty na pokazateli gemostaza v usloviyakh modeli khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey u kryss [The Influence of Dihydroquercetin and Lipoic Acid Composition on the Hemostasis in Conditions of a Model of Lower Limb Chronic Venous Insufficiency in Rats]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2012, vol. 27, no. 1, pp. 122–124.

10. Kiselev V.I., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Lycheva N.A., Alekseeva O.V., Bondarchuk Yu.A., Nikolaev V.Yu. Odnokratnoe dlitel'noe deystvie stressorov razlichnoy prirody v razviti DVS-sindroma u kryss [A Single Long-Term Effect of Stressors of Various Nature on the Development of DIC-Syndrome in Rats]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 131–138.

11. Levi M. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia). *Semin. Thromb. Hemost.*, 2018, vol. 44, no. 7, pp. 651–655. DOI: 10.1055/s-0038-1648231; PMID: 29920620

12. Van Poucke S., Stevens K., Marcus A.E., Lancé M. Hypothermia: Effects on Platelet Function and Hemostasis. *Thromb. J.*, 2014, vol. 12, no. 1. Art. no. 31. DOI: 10.1186/s12959-014-0031-z; PMID: 25506269

13. Shadrina V.D., Potolitsyna N.N., Parshukova O.I., Eseva T.V., Boyko E.R. Functional Activity of the Antioxidant System of a Person Living in the North During the Year. *Ekologiya cheloveka (Hum. Ecol.)*, 2018, no. 3, pp. 33–38. DOI: 10.33396/1728-0869-2018-3-33-38

14. Shapovalova E.M., Bessonova N.S., Shidin A.V. Effekty otsutstviya i defitsita vitaminov A, E i B₁₂ na lipidperoksidatsiyu i gemostaz [The Effects of the Lack and Deficiency of Vitamins A, E and B₁₂ on Lipid Peroxidation and Hemostasis]. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 2016, no. 3, pp. 56–63. DOI: 10.17117/nm.2016.03.056

15. Kodentsova V.M., Risnik D.V., Nikitiuk D.B., Tutel'yan V.A. Multivitamin-Mineral Supplementation in Medical Nutrition. *Consilium Medicum*, 2017, no. 19, pp. 76–83. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83

DOI: 10.37482/2687-1491-Z032

*Anton V. Samoylov**/** ORCID: [0000-0001-5022-0448](https://orcid.org/0000-0001-5022-0448)

*Vladimir G. Solov'ev** ORCID: [0000-0003-4870-2282](https://orcid.org/0000-0003-4870-2282)

*Tat'yana Yu. Astakhova**/** ORCID: [0000-0002-8777-0686](https://orcid.org/0000-0002-8777-0686)

*Khanty-Mansiysk State Medical Academy
(Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

**Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital
(Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, Russian Federation)

HAEMOSTATIC SHIFTS IN RATS AT COMBINED HYPER- AND HYPOTHERMIC EXPOSURE AND THEIR CORRECTION WITH VITAMINS A, E, B₆, B₉, B₁₂, P

This study aimed to assess the state of haemostasis at supplementation of the diet with vitamins and the possibility of correcting changes in coagulation under combined thermal effects on the body of laboratory animals (white rats). The animals were kept on a nutritious diet with sufficient intake of proteins, fats, carbohydrates and trace elements. As part of daily servings in addition to the diet, the experimental group received vitamins A, E, B₆, B₉, B₁₂ and P in therapeutic doses adequate to those recommended for humans; the control group did not receive vitamins. After 14 days, part of the animals from both groups were subjected to combined thermal stress. At all painful manipulations the animals were anesthetized with ethoxyethane. Blood samples were taken in a syringe from the jugular vein exposed by an oval-shaped incision immediately after stress exposure. For coagulation testing, blood was stabilized with a 3.8 % sodium citrate solution in a ratio of 1 to 9. Subsequent blood treatment met the requirements accepted for coagulation testing. The following haemostatic parameters were studied: platelet count, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, antithrombin III activity, as well as content of fibrinogen and soluble fibrin monomer complexes. The obtained results showed that the combined thermal effect causes a significant acceleration of continuous blood coagulation (consumption thrombocytopenia, hypofibrinogenaemia and mismatch of clotting test parameters) in rats. Additional vitaminization restrains the severity of these changes, which is manifested in the absence of platelet consumption, a decrease in the consumption of plasma coagulation factors and the preservation of a high antithrombin potential.

Keywords: *haemostasis, platelets, thrombinogenesis, vitamins, hyperthermia, hypothermia, thermal stress, white rats.*

Поступила 07.11.2019

Принята 02.09.2020

Received 7 November 2019

Accepted 2 September 2020

Corresponding author: Anton Samoylov, address: ul. Mira 40, Khanty-Mansiysk, 628007, Khanty-Mansiyskiy avtonomnyy okrug – Yugra, Russian Federation; e-mail: acid2001@rambler.ru

For citation: Samoylov A.V., Solov'ev V.G., Astakhova T.Yu. Haemostatic Shifts in Rats at Combined Hyper- and Hypothermic Exposure and Their Correction with Vitamins A, E, B₆, B₉, B₁₂, P. *Journal of Medical and Biological Research*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 394–400. DOI: 10.37482/2687-1491-Z032