

*В.П.Польовий\*, С.Ю.Каратєєва*

## **ВПЛИВ ТРАВМИ СЕЛЕЗІНКИ НА ДИНАМІКУ ГЕМОСТАТИЧНИХ ЗМІН У СТАРИХ ЩУРІВ**

Кафедра хірургії та урології \*(зав. – проф. А.Г.Іфтодій), кафедра хірургії та очних хвороб (зав. – проф. І.Ю.Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Реакція внутрішнього шляху згортання крові у статевозрілих щурів на uszkodження селезінки характеризується прискоренням гемокоагуляції, що триває впродовж 45 хв з наступною хронометричною нормокоагуляцією. У старих щурів початкова активація згортання крові змінюється пригніченням – хронометрична гіперкоагуляція переходить у гіпокоагуляцію. У статевозрілих щурів після поранення селезінки швидко активується зовнішній механізм згортання крові, що триває впродовж

усіх 60 хв спостереження. У статевозрілих тварин у відповідь на uszkodження селезінки активується фібриногенез, що триває впродовж одногодинного періоду спостереження. У старих щурів селезінкова кровотеча супроводжується різкою активацією фібриногенезу впродовж 30 хв, однак надалі відбувається суттєве пригнічення процесів утворення фібринового згустка.

**Ключові слова:** селезінка, травма, згортання крові.

**Вступ.** Висока захворюваність у людей літнього віку свідчить про тісний взаємозв'язок старіння і патології [5]. При старінні в силу вікових функціональних змін, порушення процесів обміну речовин, зниження адаптаційних можливостей і структурно-морфологічних порушень створюються умови для прогресування патологічних процесів [2]. У першу чергу це стосується порушень мікроциркуляції [2]. Доведено, що навіть у практично здорових людей старших вікових груп суттєво підвищується в'язкість крові, що підвищує загальний потенціал гемокоагуляції [5]. У літньому віці значна кількість осіб, які мають ознаки тромбозів, зростає частота легневих емболій і тромбозів [2, 7]. У 34 % осіб літнього та 47 % – старечого віку спостерігається внутрішньосудинне згортання крові, що за відсутності патології не супроводжується будь-якими клінічними проявами [4]. Проте на тлі uszkodження, особливо в разі травмування і внутрішньої кровотечі, зазначені зміни здатні суттєво вплинути на перебіг патологічного процесу. Клінічні дані щодо даного питання суперечливі, що зумовлено наявністю супутнього "патологічного фону" в осіб літнього і старечого віку. Тому, доцільним було дослідити в експерименті особливості згортання крові в старих тварин на тлі абдомінальної травми.

**Мета дослідження.** З'ясувати динаміку змін загального потенціалу гемокоагуляції у старих щурів з травмою селезінки.

**Матеріал і методи.** У роботі використано 75 статевозрілих і 75 старих самців білих щурів з масою тіла 140-160 кг (статевозрілі тварини віком 4-6 міс.) та 490-550 кг (старі тварини віком 20-22 міс.).

Усі операційні втручання проводилися відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994) про біомедичні експерименти щодо гуманного відношення до лабораторних тварин, в асептичних умовах, під уретановим наркозом (1000 мг/кг маси тіла). Після виконання верхньосередньої лапаротомії моделювали поранення селезінки у статевозрілих і старих щурів за допомогою спеціального пристрою з нанесенням прицільної дозованої травми з двох зустрічних напрямків силою до 120 кг/см<sup>2</sup>. Як ударник використовували монолітні конструкції різної форми та площі, а також з центральною і зміщеною віссю коректора ударної хвилі [3]. У всіх випадках після uszkodження селезінки, на розріз черевної порожнини накладали 5 швів, що запобігало тепловим втратам. Дослідження змін параметрів гемостазу виконувалося серійно (по 15 тварин у серії) – через 15, 30, 45 і 60 хв після поранення селезінки.

Кров забирали з черевної аорти силіконовим шприцом, стабілізуючи її 3,8 % розчином натрію цитрату (1:9) для визначення гемокоагуляційних параметрів. Час рекальцифікації, протромбіновий і тромбіновий час, активований пар-

ціальний тромбoplastиновий час визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd.2 (Україна) за стандартизованими методиками у водяному термостаті "ТПС-1" при температурі 37°C.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу на РС IBM 586 з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Динаміка хронометричних параметрів згортання крові у статевозрілих тварин після стандартизованого ушкодження селезінки характеризувалася (див. табл.) поступовим скороченням часу рекальцифікації, який через 15 хв від початку кровотечі зменшувався відносно вихідного (контрольного) рівня на 15,8 %, через 30 хв – на 24,6 %, через 45 хв – на 25,6 %. Проте вже через 60 хв на тлі зупинки крововтрати час рекальцифікації зростав і вірогідно від контрольних показників не відрізнявся. Дещо інша реакція спостерігалась у старих щурів: через 15 хв від початку експерименту час рекальцифікації скоротився на 24,3 %, через 30 хв – на 30,4 %, однак надалі прогресивно зростав і перевищував контроль через 45 і 60 хв відповідно на 14,4 % і 28,6 %. Порівняльний аналіз показав, що у старих щурів у перші 15 хв кровотечі час рекальцифікації менший за такий у статевозрілих тварин на 16,5 %, не відрізнявся від їхніх показників через 30 хв, а через 45 і 60 хв був більшим за них відповідно на 42,8 % і 32,7 %. Варто зазначити, що вихідний рівень часу рекальцифікації у старих і статевозрілих щурів не відрізнявся.

Подібна динаміка спостерігалась з боку активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ). У статевозрілих тварин через 15 хв від початку кровотечі з селезінки АПТЧ вірогідних змін не зазнавав, через 30 і 45 хв зменшувався відповідно на 22,4 % і 26,1 %, однак через 60 хв нормалізувався. У старих щурів АПТЧ зменшувався на 35,3 % вже через 15 хв крововтрати. Через 30 хв зазначений показник нижчий за контроль на 42,0 %, однак через 45 і 60 хв АПТЧ різко зростав і перевищував висхідний рівень на відповідно на 28,2 % і 47,5 %. Порівняльний аналіз не виявив вірогідної різниці АПТЧ у контрольних тварин. Проте через 15 хв селезінкової кровотечі АПТЧ був меншим у старих щурів на 33,2 %, через 30 хв – на 32,3 %, тоді як на 45 і 60 хв експерименту, навпаки, перевищував такий у статевозрілих тварин відповідно на 57,2 % і 40,5 %.

Динаміка змін протромбінового часу у статевозрілих щурів характеризувалась його зменшенням відносно висхідного рівня через 15 хв від початку кровотечі на 32,9 %, через 30, 45 і 60 хв протромбіновий час також залишався нижчим за контроль відповідно на 45,5, 36,0 і 19,3 %.

Зовсім інша реакція зовнішнього механізму згортання крові після поранення селезінки спостерігалась у старих тварин: через 15 і 30 хв протромбіновий час різко знижувався і був у 2,3 і 2,5 раза меншим за висхідні показники. Через 30 хв від початку кровотечі протромбіновий час відносив контроль.

а наприкінці досліджуваного періоду значно зростав і перевищував контрольний рівень на 31,4 %. Порівняльний аналіз не виявив різниці у тривалості згортання крові у статевозрілих і старих щурів після додавання тромбoplastину. Однак через 15 і 30 хв протромбіновий час у старих тварин був вірогідно меншим, ніж у статевозрілих тварин – на 34,9 % і 26,8 %, а через 45 і 60 хв від початку експерименту, навпаки, зростав – на 66,2 і 63,4 % відповідно.

У статевозрілих тварин після поранення селезінки суттєво скорочувався тромбіновий час відносно висхідного рівня: через 15 хв – на 30,7 %, через 30 хв – на 41,7 %, через 45 хв – на 43,6 %, через 60 хв – на 26,9 %. У старих щурів у перші півгодини селезінкової кровотечі також відбувалося зменшення зазначеного показника: через 15 хв – на 42,3 %, через 30 хв – у 2,2 раза. Однак через 45 і 60 хв тромбіновий час у старих тварин різко подовжувався і перевищував контроль відповідно на 21,3 % і 55,0 %. За результатами порівняльного аналізу, висхідний рівень тромбінового часу у старих і статевозрілих тварин не відрізнявся. Водночас після ушкодження селезінки у старих щурів тромбіновий час через 15 і 30 хв виявився на 20,8 % і 24,4 % меншим, тоді як через 30 і 60 хв, навпаки, вдвічі більшим, ніж у статевозрілих тварин.

Відомо, що у практично здорових людей літнього віку концентрація у крові продуктів розпаду фібрин/фібриногену збільшується, що є одним з найважливіших маркерів внутрішньосудинної гемокоагуляції [6]. Причому вважається, що одночасне подовження активованого парціального тромбoplastинового і протромбінового часу є додатковим і досить надійним критерієм наявності інтраваскулярного мікротромбоутворення [8]. Отже, результати нашого дослідження свідчать, що у старих тварин у відповідь на поранення селезінки розвивається синдром внутрішньосудинного згортання крові, який швидко досягає стадії гіпокоагуляції. Отримані дані слід враховувати у клініці за травми внутрішніх органів з кровотечею у постраждалих літнього і старечого віку.

### Висновки

1. Реакція внутрішнього шляху згортання крові у статевозрілих щурів на стандартизоване поранення селезінки характеризується прискоренням гемокоагуляції, що триває впродовж 45 хв з наступною хронометричною нормокоагуляцією. У старих щурів початкова активація внутрішнього механізму згортання крові через 45 хв змінюється різким його пригніченням – хронометрична гіперкоагуляція швидко переходить у хронометричну гіпокоагуляцію.

2. У статевозрілих щурів після поранення селезінки швидко активується зовнішній механізм згортання крові, що триває впродовж усіх 60 хв спостереження. У старих щурів початкова активація механізмів зовнішнього шляху згортання крові змінюється їх пригніченням на 60-у хв експерименту.

3. У статевозрілих тварин у відповідь на поранення селезінки активується фібриногенез, що

Динаміка хронометричних параметрів гемокоагуляції у щурів з пораненням селезінки ( $x \pm Sx$ )

Періоди спостереження	Статевозрілі щури n=15				Старі щури n=15			
	ЧР, с	АПТЧ, с	ПТЧ, с	ТЧ, с	ЧР, с	АПТЧ, с	ПТЧ, с	ТЧ, с
Контроль (вихідні показники)	73,37±3,26	39,71±2,20	23,05±1,26	13,21±0,66	68,13±2,62 $p_1 > 0,05$	35,99±2,58 $p_1 > 0,05$	23,13±1,33 $p_1 > 0,5$	12,56±0,56 $p_1 > 0,4$
Через 15 хв після поранення	61,81±2,51 $p < 0,02$	34,89±1,52 $p > 0,05$	15,46±0,58 $p < 0,001$	9,15±0,60 $p < 0,001$	51,59±2,33 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	23,29±1,42 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	10,07±0,60 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	7,25±0,58 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Через 30 хв після поранення	55,29±3,50 $p < 0,001$	30,81±2,12 $p < 0,02$	12,57±0,48 $p < 0,001$	7,70±0,31 $p < 0,001$	47,45±3,22 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	20,86±1,54 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	9,20±0,67 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,82±0,30 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Через 45 хв після поранення	54,57±4,13 $p < 0,02$	29,35±2,08 $p < 0,05$	14,75±0,88 $p < 0,001$	7,45±0,59 $p < 0,001$	77,95±3,66 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$	46,15±2,15 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$	24,52±0,96 $p > 0,4$ $p_1 < 0,001$	15,23±0,54 $p < 0,02$ $p_1 < 0,001$
Через 60 хв після поранення	66,02±2,87 $p > 0,05$	37,79±1,69 $p > 0,4$	18,60±0,92 $p < 0,02$	9,65±0,75 $p < 0,02$	87,63±3,72 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	53,09±2,95 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	30,39±1,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	19,47±0,61 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

Примітки. ЧР – час рекальцифікації; АПТЧ – активований парціальний тромбластиновий час; ПТЧ – протромбіновий час; ТЧ – тромбіновий час;

p – ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня;

$p_1$  – ступінь вірогідності різниць показників у статевозрілих і старих щурів у відповідні періоди спостереження;

n – число спостережень

триває впродовж всього одногодинного періоду спостереження. У старих щурів селезінкова кровотеча супроводжується різкою активацією фібриногенезу протягом перших 30 хв, однак надалі відбувається суттєве пригнічення процесів утворення фібринового згортка.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження такого напрямку сприятимуть пошуку адекватних методів лікування масивної геморагії в клініці.

#### Література

1. Гланц С. Медико-біологічна статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Лишневская В.Ю. Морфофункціональне состояние тромбоцитів при старенні // Укр. кардіол. ж. – 1998. – № 5. – С. 18-21.
3. Пикенин А.М., Горонов В.Г., Григорьян Г.О., Молчанов А.И. Принципы моделирования травматических повреждений внутренних органов в экспериментальной хирургии // Клиническая хирургия. – 1990. – № 4. – С. 25-26.
4. Токарь А.В., Сушко Е.А. Возрастные изменения системы гемокоагуляции // Укр. кардіол. ж. – 1995. – № 2. – С. 31-35.
5. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. и др. Микроциркуляция и возраст // Праці 2-ї Міжнародної конф. "Мікроциркуляція та її вікові зміни". – Київ, 2002. – С. 153-164.
6. Michimata T., Imamura M., Mizuma H. Sex and age differences in soluble guanylate cyclase activity in human platelets // Life Sci. – 1996. – V. 58, № 5. – P. 415-419.

## ВЛИЯНИЕ ТРАВМЫ СЕЛЕЗЕНКИ НА ДИНАМИКУ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У СТАРЫХ КРЫС

*В.П.Полевой, С.Ю.Каратеева*

**Резюме.** Реакция внутреннего пути свертывания крови у половозрелых крыс на ранение селезенки характеризуется ускорением гемокоагуляции, что длится в течение 45 мин с последующей хронометрической нормокоагуляцией. У старых крыс начальная активация внутреннего механизма свертывания крови изменяется его угнетением – хронометрическая гиперкоагуляция переходит в гипокоагуляцию. У половозрелых крыс после ранения селезенки быстро активизируется внутренний механизм свертывания крови, который длится в течение 60 мин. наблюдения. У половозрелых животных в ответ на ранение селезенки активизируется фибриногенез и его активация длится в течение одного часа от начала наблюдения. У старых крыс селезеночное кровотечение сопровождается резкой активацией фибриногенеза в течение 30 мин., однако в дальнейшем отмечается существенное угнетение образования фибринового сгустка.

**Ключевые слова:** селезенка, травма, свертывание крови.

## THE INFLUENCE OF SPLENIC INJURY ON THE DYNAMICS OF HEMOSTATIC CHANGES IN OLD RATS

*V.P.Poliiovyi, S.Yu.Karatieieva*

**Abstract.** The reaction of the internal mechanism of blood coagulation in sexually mature rats to a spleen injury was found to be characterised by increased hemocoagulation, lasting during 45 minutes, with further chronometric normocoagulation. In old rats the initial activation of blood coagulation changes to its inhibition – chronometric hypercoagulation turns into chronometric hypocoagulation. In sexually mature rats after a spleen injury the internal mechanism of blood coagulation activates very quickly and lasts during the entire period of 60 minutes of the experiment. In sexually mature animals in response to spleen injury fibrinogenesis activates and lasts during the whole hour of the experiment. In old rats splenic bleeding is accompanied with a sharp activation of fibrinogenesis during the first 30 minutes, but later on a substantial inhibition of the processes of fibrin clot formation occurs.

**Key words:** spleen, injury, blood coagulation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Р.І.Сидорчук

Buk. Med. Herald. - 2008. – Vol.12, №1.–P.120-123

Надійшла до редакції 5.02.2008 року