

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ОВЕЦ И ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – ОСНОВА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ РИСКОВ В ХОДЕ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ СОСУДИСТЫХ ПРОТЕЗОВ

DOI: 10.17691/stm2021.13.1.06

УДК 612.17:616.12–089.16.1–06–07:615.22

Поступила 1.10.2020 г.



**О.В. Груздева**, д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза;  
**Е.Е. Бычкова**, лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза;  
**Т.Ю. Пенская**, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза;  
**А.А. Кузьмина**, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза;  
**Л.В. Антонова**, д.м.н., зав. лабораторией клеточных технологий;  
**Л.С. Барбараш**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
Сосновый бульвар, 6, Кемерово, 650002

**Цель исследования** — изучить особенности гемостазиологического профиля овец и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и определить возможность прогнозирования тромботических рисков на модели крупных лабораторных животных в ходе преclinical испытаний сосудистых протезов.

**Материалы и методы.** Функциональную активность тромбоцитов измеряли в богатой тромбоцитами плазме с индукторами: АДФ, адреналином, коллагеном. Активность протромбина, значения международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, концентрацию фибриногена, активность анти-тромбина III и протеина С, фибринолиз определяли в плазме крови. Динамику образования сгустка и изменение его вязкоупругих свойств оценивали с помощью тромбозластограммы.

**Результаты.** Выявлены существенные различия в отдельных звеньях гемостазиологического профиля овец и пациентов с ИБС. Тромбоциты овец имели повышенный ответ на индукцию АДФ, но практически не отвечали на индукцию адреналином; коллаген-индуцированная агрегация была сопоставимой в исследуемых группах. Коагуляционный гемостаз овец характеризовался повышенной активностью протромбинового комплекса, укорочением тромбинового времени при сопоставимых значениях АЧТВ и фибриногена. При этом у овец обнаружено выраженное снижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем по сравнению с пациентами с ИБС. При оценке динамики образования сгустка у животных фаза инициации происходила быстрее, а плотность сгустка превышала таковую у пациентов.

**Заключение.** Гемостазиологический профиль овец характеризуется повышенной скоростью тромбообразования, большей прочностью образовавшегося сгустка и меньшей способностью к лизису по сравнению с пациентами с ИБС. Выявленные особенности в гемостазиологическом профиле овец могут являться потенциальными мишенями для терапевтического воздействия анти-тромботическими препаратами, минимизирующими тромботические риски при проведении преclinical испытаний сосудистых протезов.

**Ключевые слова:** гемостазиологический профиль; прогнозирование тромботических рисков; анти-тромботические препараты.

**Как цитировать:** Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Yu., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Comparative analysis of the hemostasiological profile in sheep and patients with cardiovascular pathology as the basis for predicting thrombotic risks during preclinical tests of vascular prostheses. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 52–58, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.06>

**Для контактов:** Бычкова Евгения Евгеньевна, e-mail: [eugenia.tarasowa@yandex.ru](mailto:eugenia.tarasowa@yandex.ru)

## Comparative Analysis of the Hemostasiological Profile in Sheep and Patients with Cardiovascular Pathology as the Basis for Predicting Thrombotic Risks During Preclinical Tests of Vascular Prostheses

O.V. Gruzdeva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Homeostasis Research;  
E.E. Bychkova, Research Assistant, Laboratory of Homeostasis Research;  
T.Yu. Penskaya, Junior Researcher, Laboratory of Homeostasis Research;  
A.A. Kuzmina, Junior Researcher, Laboratory of Homeostasis Research;  
L.V. Antonova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Cell Technologies;  
L.S. Barbarash, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
Chief Researcher

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6 Sosnovy Blvd, Kemerovo,  
650002, Russia

**The aim of the investigation** was to study the details of hemostasiological profile in sheep and patients with coronary heart disease (CHD) and to find the possibility of predicting thrombotic risks during preclinical tests of vascular prostheses on a large laboratory animal model.

**Materials and Methods.** The functional activity of platelets was measured in platelet-rich plasma with inductors: ADP, epinephrine, collagen. Prothrombin activity, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time, fibrinogen concentration, antithrombin III and protein C activity, fibrinolysis were determined in blood plasma. Changes in clot formation and viscoelastic properties of clots were assessed using thromboelastography.

**Results.** Significant differences were found in the hemostasiological profile of sheep and CHD patients. Sheep platelets had increased response to ADP induction and practically no response to epinephrine induction; collagen-induced aggregation was comparable in the study groups. Coagulation hemostasis of sheep was characterized by increased activity of the prothrombin complex, shortened thrombin time, while APTT and fibrinogen values remained comparable. At the same time, sheep exhibited a significant decrease in the activity of anticoagulant and fibrinolytic systems as compared to CHD patients. When assessing dynamic changes in clot formation, it was observed that initiation phase was faster in animals, while clot density exceeded that in patients.

**Conclusion.** The hemostasiological profile of sheep is characterized by the increased speed of thrombus formation, greater strength of the formed clot, and lower lysis ability as compared to CHD patients. The revealed details of the hemostasiological profile of sheep can be potential targets for therapy with antithrombotic drugs that minimize thrombotic risks in preclinical testing of vascular prostheses.

**Key words:** hemostasiological profile; prediction of thrombotic risks; antithrombotic drugs.

### Введение

Тромбоз сосудистых графтов, обусловленный агрессивным вмешательством в систему гемостаза, ухудшает исход кардиохирургического лечения, направленного на восстановление кровотока и улучшение качества жизни пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2]. Подобная проблема часто возникает при проведении преклинических испытаний сосудистых протезов на животных моделях [3]. При этом некоторые из них (например, овечья) являются наиболее агрессивными в плане выявления гемостазиологических рисков, связанных с несостоятельностью тестируемых сосудистых протезов. В большинстве случаев при использовании этой модели удается получить проходимость имплантированных протезов чуть больше 60% [4, 5]. До сих пор малоизученной остается причина агрессивной реакции системы гемостаза овец при проведении преклинических испытаний сосудистых протезов.

Сравнительные исследования на людях, овцах, свиньях, кроликах, крысах и собаках с использованием стандартных тестов на коагуляцию, а также анализа факторов свертывания и тромбоэластографии показывали, что свертывающая система крови человека имеет наибольшее сходство со свертывающей системой крови овец [6]. Овечья кровь обладает повышенной склонностью к коагуляции, однако природа данного явления до конца не изучена. Кроме того, в настоящее время недостаточно данных, определяющих «нормальные» параметры крови овец как для классических, так и для новых методов оценки коагуляции. На сегодняшний день исследования ограничены небольшим размером выборки и определением лишь узкого диапазона параметров коагуляции [7]. Поиск причин активации гемостатического потенциала до операции и в ответ на имплантацию разрабатываемых сосудистых протезов, а также возможный вклад отдельных звеньев системы гемостаза реципиента в исход имплантации

требует углубленного изучения, что в последующем поможет экстраполировать получаемые результаты на человека.

**Цель исследования** — изучить особенности гемостазиологического профиля овец и пациентов с ишемической болезнью сердца и определить возможность прогнозирования тромботических рисков на модели крупных лабораторных животных в ходе преклинических испытаний сосудистых протезов.

**Материалы и методы**

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово).

Объектом исследования явилась цельная кровь животных (овец, n=50) и пациентов с установленным диагнозом ИБС (n=86), принимающих двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом, при работе неукоснительно соблюдались принципы Хельсинкской декларации (2013). От каждого пациента получено информированное согласие. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

У животных и пациентов с ИБС определяли протромбин по Квику и международное нормализованное отношение (МНО) в плазме венозной крови с использованием коагулометра ACL 7000-1 (Instrumentation Laboratory, США), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген по Клауссу, тромбиновое время, протеин С, антитромбин III на анализаторе Severon alpha (Technoclonе GmbH, Австрия) в соответствии с инструкциями производителя. Фибринолитическую активность в плазме измеряли с помощью XIIa-калликреин-зависимого фибринолиз-теста также в соответствии с инструкциями производителя («Технология-Стандарт», Россия).

Тромбоэластографию выполняли на анализаторе TEG 5000 Thrombelastograph (Haemonetics, США).

Анализировали следующие параметры: время свертывания (*R*, мин), время формирования сгустка (*K*, мин), максимальную амплитуду (*МА*, мм) и угол (*angle*, °). Интервал *R* — это время, прошедшее с момента начала теста до образования первых нитей фибрина. Этот интервал четко совпадает с первой фазой свертывания крови — инициацией. *K* — время между началом образования сгустка до формирования фиксированного уровня его прочности, оно совпадает со второй фазой свертывания крови — усилением. *R* и *K* характеризуют активацию и динамику образования сгустка. *Angle* отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование (увеличение прочности сгустка). *МА* дает информацию о прочности сгустка.

Агрегационную активность тромбоцитов определяли на агрегометре Helena AggRAM (Helena BioSciences Europe, Великобритания). Измеряли степень (*max*, %) и время (*max time*, с) максимальной агрегации тромбоцитов с индукторами: АДФ (1,25 и 2,5 мкг/мл), адреналином (5 мкг/мл), коллагеном (100 мкг/мл).

**Статистическую обработку результатов** осуществляли с помощью программного пакета Statistica 10.0. Для оценки характера распределения совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (*Me*) и значений 25-го и 75-го перцентилей (*Me [Q1; Q3]*). Сравнение независимых групп проводили с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при *p*<0,05.

**Результаты**

По результатам агрегатограммы АДФ-индуцированной агрегация тромбоцитов, зарегистрированная у овец, превышала показатели пациентов с ИБС. Так, степень и время максимальной агрегации у животных были в 1,5 и в 1,8 раза выше, чем у пациентов с ИБС, при концентрации АДФ 1,25 мкг/мл и в 1,3 и 1,6 раза выше соответственно при концентрации АДФ 2,5 мкг/мл (табл. 1). Тромбоциты животных в отличие от тромбоцитов пациентов практически не отвечали на индукцию адреналином. В обеих исследуемых группах не наблюдалось статистически значимых различий в параметрах коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (см. табл. 1). Количество тромбоци-

Т а б л и ц а 1

**Параметры агрегатограммы овец и пациентов с ИБС, Me [Q1; Q3]**

Группы	АДФ 1,25 мкг/мл		АДФ 2,5 мкг/мл		Адреналин		Коллаген	
	max, %	max time, с	max, %	max time, с	max, %	max time, с	max, %	max time, с
Овцы	92,6 [87,4; 120,3]	432,5 [322,5; 523,0]	93,6 [91,2; 113,8]	484,5 [401,5; 522,0]	3,6 [0,9; 4,8]	467,0 [137,0; 585,0]	85,1 [41,2; 97,3]	313,0 [186,0; 522,0]
Пациенты с ИБС	60,1 [44,8; 67,1]*	244,0 [126,0; 288,5]*	72,2 [66,8; 76,2]*	298,5 [255,5; 353,0]*	84,4 [81,5; 95,3]*	530,0 [426,0; 547,0]	86,6 [73,7; 88,7]	398,0 [336,0; 481,0]

\* — статистически значимые различия между группами, *p*<0,05.

Таблица 2

Показатели коагулограммы овец и пациентов с ИБС, Ме [Q1; Q3]

Группы	Протромбин, %	МНО	АЧТВ, с	Тромбиновое время, с	Фибриноген, г/л
Овцы	104,0 [82,7; 114,0]	0,98 [0,89; 1,22]	26,2 [23,9; 30,5]	12,3 [11,7; 13,7]	2,2 [1,7; 3,3]
Пациенты с ИБС	89,0 [80,0; 93,4]*	0,92 [0,89; 0,94]	29,1 [28,1; 30,1]	14,8 [14,2; 16,0]*	3,0 [2,8; 3,6]

\* — статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$ .

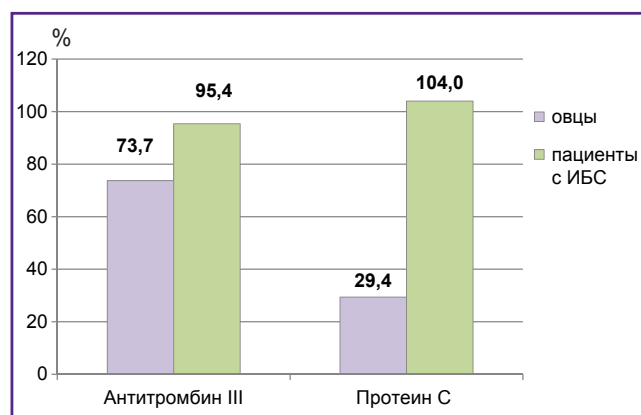
тов в плазме крови животных было в 2 раза больше, чем в плазме крови пациентов с ИБС, —  $470 (462; 485) \cdot 10^{12}/л$  и  $229 (218; 286) \cdot 10^{12}/л$  соответственно.

При анализе данных коагулограммы было установлено, что в плазме крови животных активность протромбина в 1,2 раза выше по сравнению со значениями пациентов с ИБС. При расчете МНО у овец выявлено снижение данного показателя в 1,2 раза относительно людей (табл. 2).

Значения АЧТВ в исследуемых группах были сопоставимы. У животных в плазме крови регистрировали укорочение тромбинового времени в 1,2 раза по сравнению с данными, полученными у пациентов ( $p < 0,05$ ). Анализ концентрации фибриногена в плазме крови обеих исследуемых групп не показал статистически значимых различий (см. табл. 2). Фибринолитическая активность плазмы крови овец была на 60% ниже по сравнению с пациентами с ИБС ( $p < 0,05$ ).

Активность естественных антикоагулянтов — анти-тромбина III и протеина С — в плазме крови животных была в 1,2 и 3,5 раза ниже, чем у пациентов с ИБС ( $p < 0,05$ ) (см. рисунок).

Для оценки кинетики тромбообразования и плотности фибринового сгустка выполнена тромбоэластограмма. Интервал *R* в цельной крови животных был в 1,4 раза меньше по сравнению с аналогичным параметром у пациентов ( $p < 0,05$ ). Значение *K* не имело достоверных различий в исследуемых группах. Значения *angle*, характеризующие функциональную активность



Активность антитромбина III и протеина С в плазме крови овец и пациентов с ИБС

различия между группами статистически значимы,  $p < 0,05$

Таблица 3

Показатели тромбоэластограммы овец и пациентов с ИБС, Ме [Q1; Q3]

Группы	R, мин	K, мин	Angle, °	МА, мм
Овцы	4,4 [4,0; 4,7]	1,1 [0,1; 1,1]	75,1 [73,9; 76,9]	77,1 [75,4; 80,5]
Пациенты с ИБС	6,2 [6,0; 6,4]*	1,2 [1,1; 1,2]	71,4 [70,8; 72,8]*	70,1 [70,2; 73,9]*

\* — статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$ .

фибриногена в крови, у овец превышали значения пациентов с ИБС в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ). Значение МА у овец было в 1,1 раза выше по сравнению с аналогичным показателем у пациентов (табл. 3).

Обсуждение

Исследования на животных моделях проводятся во всех областях медицины, но возможность экстраполяции этих данных на пациентов ограничена. В данной статье проведен сравнительный анализ параметров, отражающих систему гемостаза овец и пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Такая категория пациентов была отобрана для изучения, так как именно они являются потенциальными потребителями сосудистых графтов, активно тестируемых на овцах. В нашем исследовании установлено, что параметры гемостатической системы овец и пациентов с ИБС в среднем сопоставимы, при этом имеются и существенные различия в отдельных звеньях. В работе использованы методики, которые позволяют определить как локальные, так и интегральные изменения в системе гемостаза. Локальные тесты дают возможность точно оценить функциональную активность тромбоцитов, состояние внутреннего или внешнего пути в лабораторных условиях (*in vitro*). Применение интегральных методик лучше отражает процесс свертывания крови *in vivo* [8].

При исследовании тромбоцитарного гемостаза нами выявлены различия в функциональной активности тромбоцитов исследуемых групп. Значения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, зарегистрированные для овец, были больше, чем у пациентов с



ИБС. Одним из объяснений результатов исследования может быть повышенное содержание тромбоцитов в плазме крови животных, которое сопровождается усиленной активацией пуринергических рецепторов. В результате увеличивается скорость связывания рецептора P2X<sub>1</sub> с АДФ и быстрее опосредуется внеклеточный приток кальция, что приводит к изменениям формы тромбоцитов и их агрегации друг с другом через рецептор P2Y [9].

Тромбоциты овец в нашем исследовании практически не отвечали на индукцию адреналином. Механизм, лежащий в основе реализации эффекта адреналина и развития агрегации, — это стимуляция  $\alpha$ 2-адренорецепторов, связанных с Gz-белком, что приводит к образованию тромбоксана A2 из арахидоновой кислоты [10, 11]. Поскольку адреналин является слабым индуктором, теоретически повышенное содержание тромбоцитов может способствовать увеличению доли не агрегированных тромбоцитов и очень низких значений агрегатометрии, что и было продемонстрировано.

Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов не имела статистически значимых различий в исследуемых нами группах. Так как в реализацию эффектов коллагена включено несколько рецепторов тромбоцитов, можно предположить, что у овец менее выражен один из путей, способствующий агрегации. Возможно, уменьшена экспрессия рецепторов, интегрин  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 и/или гликопротеина VI (GpVI), позволяющих коллагену связываться напрямую с поверхностью тромбоцитов [9].

При проведении локальных тестов выявлено несколько существенных отличий в плазменно-коагуляционном гемостазе исследуемых групп. Согласно полученным результатам, активность протромбина в плазме крови животных была выше, а значения МНО — ниже по сравнению с аналогичными показателями пациентов с ИБС. Локальные тесты применимы для оценки внешнего пути свертывания крови. Внешний путь — это более короткий путь коагуляционного гемостаза, основное влияние на который оказывает содержание фактора VII в плазме крови. Существуют исследования, где сообщается об удлинении протромбинового времени у овец, что объясняется низким уровнем фактора VII. По одним данным, уровень фактора VII составляет всего 13% от нормальных значений, характерных для человеческой плазмы, по другим — от 36 до 45,5% [7]. В нашем исследовании пациенты с ИБС принимали антитромботические препараты, поэтому активность протромбина в их плазме крови ниже, даже с учетом более низкого уровня фактора VII у овец. Несмотря на статистически значимые различия между исследуемыми группами, оба параметра не выходили за пределы установленных референтных интервалов: для активности протромбина — 70–130%, для МНО — 0,85–1,25.

Сопоставимые значения АЧТВ в плазме крови овец

и пациентов с ИБС соответствуют референтному интервалу (26–36 с), что подтверждает отсутствие серьезных различий во внутреннем пути системы гемостаза между исследуемыми группами [6].

В плазме крови овец наблюдается укорочение тромбинового времени при сопоставимых значениях фибриногена. Так как тромбиновое время — лабораторный параметр, характеризующий скорость превращения фибриногена в фибрин при добавлении в плазму тромбина, наши данные могут быть объяснены повышенной активностью протромбина в плазме крови овец. При этом тромбиновое время в плазме крови пациентов с ИБС не укладывается в референтный интервал 12,0–14,0 с.

Особый интерес представляет многократное снижение активности физиологических антикоагулянтов в плазме крови овец. Нами обнаружено снижение антитромбина III на 13%, а протеина С — на 72%. Известно, что антитромбин III действует как антикоагулянт, образуя стабильные комплексы с тромбином, фактором Ха и другими сериновыми протеазами внутреннего пути. Формирование комплекса предполагает взаимодействие между реактивным сайтом антитромбина III и активными сайтами его мишеней. Антитромбин III является кофактором гепарина. Гепарин связывается с антитромбином III через пентасахаридную группу, вызывая конформационные изменения, которые усиливают опосредованное антитромбином ингибирование этих факторов свертывания крови [12]. По-видимому, снижение активности антитромбина III у овец по сравнению с человеком может быть обусловлено межвидовыми различиями в структуре вещества. Известно, что в аминокислотной последовательности антитромбина овцы и человека сходны на 89%. В отличие от антитромбина III человека, который представляет собой одноцепочечный полипептид, состоящий из 432 аминокислот, антитромбин III овцы имеет дополнительную аминокислоту в положении 6.

Система протеина С регулирует активность фактора VIIIa (FVIIIa) и фактора Va (FVa), кофакторов активации фактора X и протромбина. Эта система состоит из мембраносвязанных и циркулирующих белков, которые собираются в многомолекулярные комплексы на поверхности клеток. Витамин К-зависимый протеин С, ключевой компонент системы, циркулирует в крови в виде профермента сериновой протеазы. Он активируется на поверхности эндотелиальных клеток тромбином, связанным с мембранным белком тромбомодулином. Рецептор эндотелиального протеина С (EPCR) дополнительно стимулирует активацию протеина С. Активированный протеин С вместе с его кофактором протеином S ингибирует коагуляцию за счет разрушения FVIIIa и FVa на поверхности отрицательно заряженных фосфолипидных мембран [13]. Причины сниженной активности протеина С в плазме крови овец еще предстоит изучить. Такое многократное снижение активности естественных антикоагу-

лянтов в плазме крови животных может вызывать гиперкоагуляцию.

Исследование фибринолитической активности плазмы крови позволяет оценить состояние внутреннего и внешнего механизмов активации плазминогена, образование плазмина и лизиса фибринового сгустка. На эффективность фибринолиза в значительной степени влияют структура сгустка, полиморфизм фибриногена, скорость образования тромбина, реактивность тромбоцитов и общая биохимическая среда [14]. По нашим данным, овцы имеют значительно меньшую фибринолитическую активность плазмы по сравнению с пациентами с ИБС, что, возможно, обусловлено различиями вышеперечисленных факторов. Низкая фибринолитическая активность плазмы овец может быть еще одной причиной повышенного тромбообразования у животных.

Однако, поскольку все вышеперечисленные тесты выполняются в плазме, они представляют собой анализ конечных точек, который не может оценить динамических изменений вязкоупругих свойств образца крови. В ранее проведенных экспериментах для устранения этих пробелов применяли ротационную тромбоэластометрию [6, 15]. В нашем исследовании мы использовали тромбоэластограмму для оценки не только плазменного звена гемостаза, но и клеточного компонента.

Тромбоэластограммы показали укорочение интервала *R* у животных по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ИБС, следовательно процесс тромбообразования в крови животных происходил быстрее. Значения *angle*, отображающие увеличение прочности сгустка и характеризующие функциональную активность фибриногена в цельной крови, у овец были больше, чем у пациентов с ИБС, при этом по содержанию фибриногена в плазме крови группы не различались. *MA* была выше у овец. Показатель *MA* характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов, при этом их влияние на свойства тромба неравномерно и на 80% принадлежит последним. Возможно, что увеличение плотности сгустка обусловлено значительно большим количеством тромбоцитов у овец.

Таким образом, в гемостазиологическом профиле овец и пациентов с ИБС выявлены существенные различия: для тромбоцитов овец характерно наличие повышенного ответа на индукцию АДФ, однако они практически не отвечали на индукцию адреналином. Плазменно-коагуляционный гемостаз овец характеризовался повышенной активностью протромбинового комплекса и укорочением тромбинового времени при сопоставимых значениях АЧТВ и фибриногена в исследуемых группах. При этом у овец обнаружено выраженное снижение активности противосвертывающей и фибринолитической систем по сравнению с пациентами с ИБС. При оценке динамики образования сгустка у животных выявлено, что фаза инициации происходила быстрее, а плотность сгустка превышала таковую у пациентов с ИБС.

## Заключение

Гемостазиологический профиль овец характеризуется повышенной скоростью тромбообразования, большей прочностью образовавшегося сгустка и меньшей способностью к лизису по сравнению с пациентами с ИБС. Выявленные особенности в гемостазиологическом профиле овец могут являться потенциальными мишенями для терапевтического воздействия антитромботическими препаратами, минимизирующими тромботические риски, при проведении преклинических испытаний сосудистых протезов на животных моделях.

**Финансирование исследования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант №20-15-00075 «Разработка биодegradуемого сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным покрытием».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература/References

1. Gaudino M., Antoniadis C., Benedetto U., Deb S., Di Franco A., Di Giammarco G., Fremes S., Glineur D., Grau J., He G.W., Marinelli D., Ohmes L.B., Patrono C., Puskas J., Tranbaugh R., Girardi L.N., Taggart D.P., Ruel M., Bakaeen F.G.; ATLANTIC (Arterial Grafting International Consortium) Alliance. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure. *Circulation* 2017; 136(18): 1749–1764, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027597>.
2. Груздева О.В., Фанаскова Е.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Пенская Т.Ю., Плотникова Г.П., Дылева Ю.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Оценка гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной терапии ацетилсалициловой кислотой. *Терапевтический архив* 2016; 88(12): 21–27, <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881221-27>.
3. Gruzdeva O.V., Fanaskova E.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Penskaya T.Yu., Plotnikov G.P., Dyleva Yu.A., Krivoshapova K.E., Barbarash O.L. Evaluation of the hemostatic potential at coronary artery bypass surgery during long-term aspirin therapy. *Terapevticheskii arkhiv* 2016; 88(12): 21–27, <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881221-27>.
4. Byrom M.J., Bannon P.G., White G.H., Ng M.K.C. Animal models for the assessment of novel vascular conduits. *J Vasc Surg* 2010; 52(1): 176–195, <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.10.080>.
5. Ahmed M., Hamilton G., Seifalian A.M. The performance of a small-calibre graft for vascular reconstructions in a senescent sheep model. *Biomaterials* 2014; 35(33): 9033–9040, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.008>.
6. Antonova L.V., Mironov A.V., Yuzhalin A.E., Krivkina E.O., Shabaev A.R., Rezvova M.A., Tkachenko V.O., Khanova M.Yu., Sergeeva T.Yu., Krutitskiy S.S., Barbarash L.S. A brief report on an implantation of small-caliber biodegradable vascular grafts in a carotid artery of the sheep. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13(5): 101, <https://doi.org/10.3390/ph13050101>.

6. Foley S.R., Solano C., Simonova G., Spanevello M.M., Bird R.J., Semple J.W., Jackson D.E., Schibler A., Fraser J.F., Fung Y.L. A comprehensive study of ovine haemostasis to assess suitability to model human coagulation. *Thromb Res* 2014; 134(2): 468–473, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.026>.
7. Pichler L. Parameters of coagulation and fibrinolysis in different animal species — a literature based comparison. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2008; 95(11): 282–295.
8. Tynngård N., Lindahl T.L., Ramström S. Assays of different aspects of haemostasis — what do they measure? *Thromb J* 2015; 13: 8, <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0036-2>.
9. Saboor M., Ayub Q., Ilyas S., Moinuddin A.S. Platelet receptors; an instrumental of platelet physiology. *Pak J Med Sci* 2013; 29(3): 891–896, <https://doi.org/10.12669/pjms.293.3497>.
10. Chen X., Zhao X., Cooper M., Ma P. The roles of GRKs in hemostasis and thrombosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(15): 5345, <https://doi.org/10.3390/ijms21155345>.
11. Cameron H.A., Ardlie N.G. The facilitating effects of adrenaline on platelet aggregation. *Prostaglandins Leukot Med* 1982; 9(1): 117–128, [https://doi.org/10.1016/0262-1746\(82\)90077-4](https://doi.org/10.1016/0262-1746(82)90077-4).
12. Quinsey N.S., Greedy A.L., Bottomley S.P., Whisstock J.C., Pike R.N. Antithrombin: in control of coagulation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(3): 386–389, [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(03\)00244-9](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(03)00244-9).
13. Dahlbäck B., Villoutreix B.O. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(7): 1311–1320, <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000168421.13467.82>.
14. Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev* 2015; 29(1): 17–24, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.09.003>.
15. Siller-Matula J.M., Plasenzotti R., Spiel A., Quehenberger P., Jilma B. Interspecies differences in coagulation profile. *Thromb Haemost* 2008; 100(3): 397–404, <https://doi.org/10.1160/th08-02-0103>.