

Antenatal Hipoksiyanın Siçovul Balalarında Qanın Laxtalanmasının Yekun Fazasına Uzaqlaşdırılmış Təsiri

G.Q. Cəfərova, A.Q. Qaziyev

AMEA A.İ. Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, Şərifzadə küç., 78, Bak AZ1100, Azərbaycan;
E-mail: agaziyev@bk.ru

Tədqiqatlar embrional inkişafı hipoksiya amilinin təsirinə məruz qalmış bir aylıq siçovullar üzərində aparılmışdır. Eksperimental şəraitdə orqanizmin inkişafının yetkin mərhələsində qanın laxtalanma sisteminin funksional vəziyyətini müəyyən etməyə imkan verən göstəricilər tədqiq olunmuşdur. Bu göstəricilər laxtalanmanın daxili və xarici mexanizmini, onun sonuncu mərhələsini və eləcə də bütövlükdə laxtalanma sisteminin vəziyyətini qiymətləndirməyə imkan verir. Apardığımız analizlərlə tədqiq olunmuş göstəricilərə əsasən laxtalanmanın sonuncu mərhələsindəki dəyişikliklər izlənmiş və laxtalanma sisteminin ümumi vəziyyəti müəyyən olunmuşdur.

Açar sözlər: Hipoksiya, hemostaz, trombin müddəti, fibrinogen, hipokoaqulyasiya

GİRİŞ

Ümumdünya sağlamlıq təşkilatının dəlillərinə görə bəndaxili problemlərlə bağlı yenidöğülmuşlərin inkişafının ləng getməsi Avropa ölkələrində 6.5%, Mərkəzi Asiya ölkələrində isə 31%-dən yüksək dərəcədə rast gəlinir. Əksər tədqiqatçılar dölün inkişaf intensivliyinin zəif dinamikasını “ana-döl” münasibətlərinin ciftlə bağlı problemlərlərinin nəticəsi ilə əlaqələndirirlər. Çox hallarda ana orqanizminin müxtəlif səviyyəli sistem və infeksiya xəstəlikləri fonunda qan-damar sistemindəki disfunksiyalar hiperkoagulyasiya və bəzən də trombofiliya ilə müşahidə olunur.

Bu baxımdan orqanizmin həyat fəaliyyətinin əsas özəyi olan enerji mübadiləsinin normal oksigen təminatından asılılığı tədqiqatçıların diqqətini cəlb edən sahələrdən biridir. Bəllidir ki, orqanizmdə enerji çatışmamazlığı öz növbəsində maddələr mübadiləsinin pozulmasına, morfoloji dəyişikliklərə və son nəticədə orqanizmin məhvinə gətirib çıxarır. Çox hallarda bu prosesin əsasında hipoksiya amilinin olduğu göstərilir (Исабаева, 1983; Шевченко, 2000). Hipoksiya orqanizmə kompleks təsir göstərməklə müxtəlif dərəcəli bir cox sistem xəstəliklərinin yaranmasına gətirib çıxaran patogenetik faktor kimi qanın laxtalanma sistemində də ciddi dəyişikliklərə səbəb olur. Hemostaz sistemi - müxtəlif ekstremal faktorların, o cümlədən hipoksiyanın təsirinə orqanizmin adaptasiya olunmasında bilavasitə iştirak edir (Балуда, 1995; Долгов, 2005; Шахматов, 2007). Bu sahədə aparılmış tədqiqatlara əsasən hipoksiyanın laxtalanmanın fermentativ sistemində uzunmüddətli təsiri nəticəsində hemostaz sistemindəki dəyişikliklərə dair bir çox ədəbiyyat məlumatları mövcuddur. Bununla belə hipoksiyanın təsiri şəraitində hemostaz sisteminin vəziyyəti kifayət qədər dolğun

öyrənilməyib. Hipoksiyanın kəskin zədələyici təsiri orqanizmin oksigen acılığına nisbətən həssas mərhələsində (embrional inkişaf zamanı) daha cox müşahidə olunur. Digər tərəfdən qanın laxtalanma sistemi normal hamiləlik dövründə belə dinamik xarakter daşıyaraq müxtəlif faktorların aktivliyinin yüksəlməsi və eləcə də əks laxtalanma faktorlarının aktivliyinin aşağı düşməsi ilə müşahidə olunur (Mustafayeva, 2010; Пантелеев и др., 2011; Шишонов и др., 2015; Schobersberger, 2005). Bu baxımdan antenatal hipoksiyanın təsiri ilə postnatal ontogenez zamanı hemostaz sistemindəki dəyişikliklərin araşdırılması aktual xarakter daşıyır. Apardığımız tədqiqatlarda əsas məqsəd prenatal hipoksiya nəticəsində postnatal ontogenezin erkən dövrlərində koagulyasyon hemostazda müşahidə olunan dəyişikliklərin izlənməsi olmuşdur.

MATERİAL VƏ METODLAR

Tədqiqatlar boğazlığın ayrı-ayrı kritik mərhələlərini hipoksiya şəraitində keçirmiş “Vistar” cinsinə məxsus ana siçovullardan alınmış və postnatal ontogenezin bir aylıq yaş dövründə olan 60 baş siçovul balaları üzərində aparılmışdır. Bu məqsədlə diş siçovullarda (n=20, kontrol və təcrübə qrupunun hər birində 5 baş olmaqla) mayalanma müddəti müəyyən edilmiş, daha sonra boğazlığın müvafiq mərhələlərində (rüşeym (E₁-E₇), dölünü (E₈-E₁₅) və döl (E₁₆-E₂₁) dövrlərində xroniki hipoksiya təsirinə məruz qoyulmuşlar. Boğazlığın seçilmiş dövründə hipoksiya edilmiş ana siçovullar qalan dövrləri normal vivariy şəraitində bəslənilmişlər.

Hipoksiya şəraiti ümumi sahəsi 0,12 m² olan xüsusi hazırlanmış barokamerada yaradılmışdır. Bunun üçün ana siçovullar hər gün eyni vaxtda 15

dəqiqə müddətində barokamerada tərkibi 95% azot, 5% oksigen olmaqla qazlar qarışığı ilə ventilyasiya olunan hava ilə tənəffüs etdirilmişlər. Embriogenezin müvafiq mərhələsini hipoksiya şəraitində keçirmiş və eləcə də embrional inkişafını normal şəraitdə keçirmiş bir aylıq siçovullardan qan nümunələri götürülərək müvafiq analizlər aparılmışdır.

Trombin müddəti Sirman metodu ilə (oksalatlı plazmanın standart trombin məhlulunun təsiri altında laxtalanma müddəti), fibrinogen zənginliyinin təyini havada qurudulma, heparinə qarşı toleranqlıq Siq metodu üzrə (heparinin təsiri ilə plazmada rekalsifikasiya vaxtı) və tromb sınağı Fuenta İta üsulu ilə aparılmışdır (Елисева, 2006).

Alınmış nəticələr kompüterdən istifadə etməklə statistik analiz edilmiş və təhlil olunaraq, müvafiq qrafiklərdə təsviri verilmişdir.

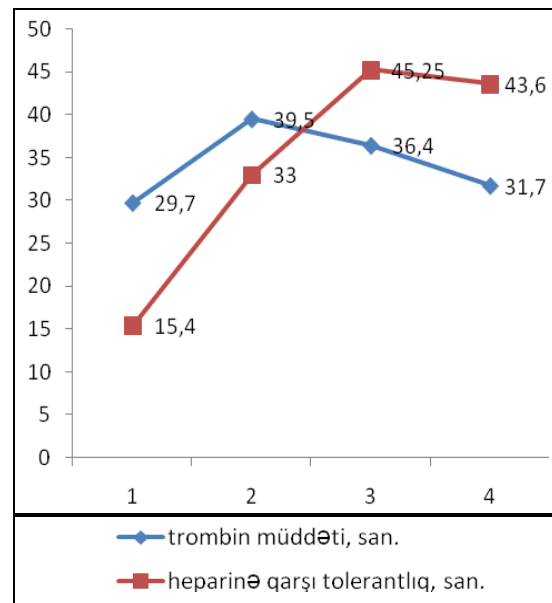
NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Tədqiqatlar embrional inkişafın ayrı-ayrı mərhələlərində (rüşeym, dölünü və döl) hipoksiyanın təsirinə məruz qalmış bir aylıq siçovullar üzərində aparılmışdır. Bu məqsədlə həm təcrübə, həm də nəzarət qrupundan olan heyvanlardan qan nümunələri götürülərək müvafiq göstəricilər əsasında laborator analizlər aparılmışdır. Qanın laxtalanmasının axırncı mərhələsi trombin müddəti ilə qiymətləndirilir (Елисева, 2006). Kantol (n=10) və eksperimental qrupdan olan (n=10) heyvanlar üzərində apardığımız laborator analizlərin nəticələrinin müqayisəli analizi təcrübə qrupundan olan heyvanlarda trombin müddətinin uzanmasını göstərmişdir. Daha cox fərq embrional inkişafın rüşeym dövründə hipoksiyaya məruz qalmış balalarda müşahidə olunmuşdur; kontrol qrupla müqayisədə orta hesabla 8-10 saniyəyə qədər ($p<0,01$) artma müşahidə edilmişdir (şəkil 1). Trombin müddətinin uzanması fibrinogenin qatılığının aşağı düşməsinə göstərir (Долгов, 2005; Шахматов, 2007; Пантелеев и др., 2011). Tədqiqatlarımızdan alınmış nəticələr ədəbiyyat məlumatlarıyla uzlaşır. Belə ki, təcrübə qrupundan olan heyvanlarda kontrol qrupla müqayisədə fibrinogenin qatılığının aşağı düşməsi müşahidə olunmuşdur. Rüşeym dövrü hipoksiya olunmuş heyvanlarda fibrinogenin qatılığı kontrol qrupla müqayisədə 1,5 dəfə, dölünü dövrü hipoksiya olunmuş heyvanlarda 1,4 dəfə, döl dövrü hipoksiya olunmuş heyvanlarda 1,2 dəfə aşağı düşməsi izlənməmişdir (şəkil 2). Trombin müddətinin uzanması və nəticə etibarlı ilə fibrinogenin miqdar göstəricisinin aşağı düşməsi hemostaz sistemin hipokoaqulyasyon istiqamətə meyilliyini əks etdirir (Долгов и Свиригин, 2005).

Hesab edilir ki, fibrinolizin lokal yatırılması plazminogen PAI-1 inqibitorunun artması və fibri-

nin lizisinin zəifləməsi ilə bağlıdır. Bundan başqa, plasentar tromboksinin sintezinin yüksəlməsinin də bu prosesdə əhəmiyyəti geyd edilir. Beləliklə, plasentada toplanmış antifosfolipid sindromu onun lokal dəyişkənliklərinə səbəb olur ki, bu da dölün xroniki hipoksiyasına, onun inkişafının tormozlanmasına, bətdaxili ölümə və hamiləliyin kəsilməsi ilə nəticələnir.

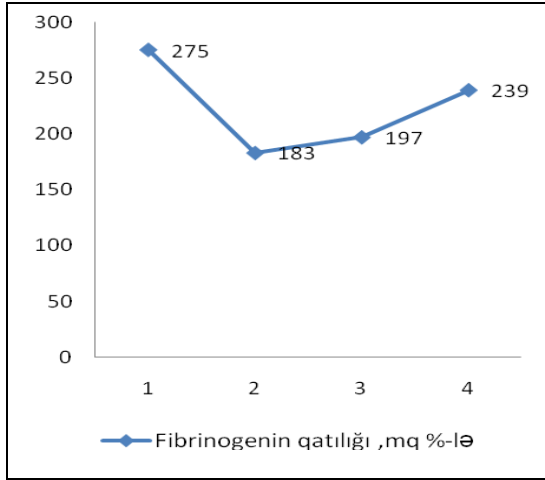
Plazmanın heparinə toleranqlığı dolaylı olaraq trombinin miqdar göstəricisi sayılır. Onun tədqiqi ilə laxtalanmanın ümumi vəziyyəti haqda məlumat əldə etmək olar (Елисева, 2006; Шишонок и др., 2015). Kontrol və təcrübə qrupundan olan heyvanlarda bu göstəricinin təyini zamanı alınmış orta kəmiyyətin müqayisəli analizi təcrübə qrupundan olan heyvanlarda plazmanın heparinə qarşı toleranqlıq göstəricisinə görə qanın ümumi laxtalanma qabiliyyətinin aşağı düşməsinə göstərmişdir. Daha cox fərq dölünü dövrü hipoksiya olunmuş balalardan götürülmüş qan nümunələrinin analizi zamanı müşahidə olunmuşdur. Belə ki, təcrübə qrupundan olan heyvanlarda qanın plazmasına heparinlə təsir etdikdən sonra plazmada rekalsifikasiya vaxtı orta hesabla 20-30 saniyəyə qədər ($p<0,01$) uzanmışdır (şəkil 1).



Şəkil 1. Embrional inkişaf dövrünü normal şəraitdə keçirmiş və embrional inkişaf dövrü hipoksiya şəraitində keçirmiş bir aylıq siçovullarda trombin müddəti və heparinə qarşı toleranqlıq: 1 – kontrol qrup; 2 – rüşeym dövrü; 3 – dölünü dövrü; 4 – döl dövrü

Hesab edirik ki, dölün inkişafında müşahidə edilən kənarəxımlar aparıcı patogenetik faktor kimi əksər (90%) halda çift qandövrünün pozulması fonunda yaranmış plasentar çatışmazlıqlarla səciyələnlir və bilavasitə dölün xroniki hipoksiyası nəticəsində metabolik nöqsanlarla müşaiət olunan təsirlə bağlıdır. Bəlli olduğu kimi qanın laxtalanma sisteminin hipoksiya amili təsirindən pozulması orqa-

nizmin ümumi inkişaf dinamikasının ləngiməsində əsas rol oynayır və dölnün qidalanmasını təşkil edən cift damarlarının funksiyalarının zəifləməsinə səbəb olur.



Şəkil 2. Prenatal ontogenezdə müşahidə olunan hipoksiyanın koagulyasion sistemdə fibrinogenin miqdarına təsiri: 1 – kontrol qrupu; 2 – rüşeym dövrü; 3 – dölnü dövrü; 4 – döl dövrü

Aparığımız tədqiqatlarda eyni zamanda tromboz sınağı da izləmiş və təcrübə qrupundan olan heyvanlarda hemostazın hipokoagulyasyon istiqamətdə dəyişməsi müşahidə olunmuşdur. Tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, boğazlıq dövrünü normal bəslənmə şəraitində keçirmiş ana siçovullardan alınmış balalardan götürülmüş qan nümunələrində qanın plazmasına zəif kalsium xlorid ($CaCl_2$) məhlulunun (0,5%-li) təsiri zamanı alınmış laxtalar daha çox fibrin sapları və lifləri üstünlüyü ilə səciyyələnirlər və bütün kalsium xlorat məhlulunu əhatə etmiş fibrin sapı və fibrin toru şəklində təzahür olunurlar. Lakin təcrübə qrupundan olan (prenatal ontogenezi ayrı-ayrı mərhələlərini anaların xroniki hipoksiyası şəraitində keçirmiş) heyvanlardan alınmış qandan əmələ gəlmiş laxtalar əsasən torabənzər və kiçik dənəli fibrin hissəcikləri kimi müşahidə olunmuşdur. Bütün bu göstəricilər embrional inkişaf zamanı hipoksiyanın təsiri fonunda postnatal ontogenezin ilkin yaş dövründə olan heyvanlarda qanın laxtalanma qabiliyyətinin zəifləməsinə, bu isə öz növbəsində qanın laxtalanma müddətinin uzanmasını, rekalsifikasiya müddətinin zəifləməsinə meyilliliyi, plazmanın heparinə tolerantlığının aşağı düşməsinə, protrombinə tələbatın azalmasını, eləcə də trombin müddətinin uzanmasını və fibrinogenin səviyyəsinin aşağı düşməsinə təsdiq edir (Исабаева, 1983; Долгов, 2005; Юшков и Климин, 1999).

Aparığımız tədqiqatların ümumi nəticəsinə əsasən qeyd edə bilərik ki, hipoksiya hemostaz sistemə təsir edən ən mühüm stress faktorlardandı. Bunun səbəbi kimi bu cür stress faktorların vege-

tativ sinir sistemə son dərəcə intensiv təsir etməsi, eyni zamanda rüşeym təbəqələrinin formalaşması zamanı hipoksiyanın hemostaz sistemindəki yaratdığı ciddi dəyişikliklər və bu zaman hemostazın ayrı-ayrı faktorlarının qısamüddətli və ya daimi yüksəlməsi, daha sonra aşağı düşməsi ola bilər (Исабаева, 1983; Нагнибеда, 1997). Bununla belə hipoksiyanın hemostaz sistemə bu cür qanunauyğun reaksiyasını orqanizmin antihipoksik müdafiə reaksiyası kimi qiymətləndirmək olar (Шахматов, 2007).

Bütövlükdə qanın laxtalanma sistemini bu və ya digər təsirlərə cavab reaksiyası əhəmiyyətli şəkildə orqanizmin funksional vəziyyəti ilə müəyyən olunur. Digər tərəfdən bu dəyişikliklərin səviyyəsi ekstremal faktorların (o cümlədən hipoksiyanın) təsir dərəcəsi, davam etmə müddəti, eləcə də orqanizmin inkişafının hansı dövrünə təsadüf etməsi ilə bilavasitə əlaqəlidir.

Bu baxımdan antenatal hipoksiyanın təsiri nəticəsində müşahidə olunan dəyişikliklər xüsusən rüşeym mərhələsində daha çox özünü göstərir. Bu dəyişikliklərin əsas səbəbi hipoksiyanın dolayı olaraq inkişaf etməkdə olan orqanizmə təsiri ilə izah oluna bilər. Belə ki, embrional inkişafın ilkin mərhələsində rüşeym təbəqələrinin formalaşması zamanı ananın hipoksiyanın təsirinə məruz qalması bəti daxili mühitin hemostazında ciddi dəyişikliklərə səbəb olur və bu sonrakı mərhələlərdə dölnün qanyaradıcı toxumalarında dinamik disfunksiyalarla nəticələnir (Нагнибеда, 1997; Юшков, 1999).

NƏTİCƏLƏR

1. Orqanizmin zəruri müdafiə sistemi kimi qanın laxtalanma dinamikası prenatal hipoksiya faktorunun təsirinə qarşı həssas olub, dayanıqlı davamiyyətliliyi ilə xarakterizə olunur.
2. Qanın laxtalanmasının yekun fazası embrional hipoksiya təsirindən statistik etibarlı dərəcədə ləng gedir və ümumən hemostaz sistemini hipokoagulyasyon istiqamətə meyilliliyi şəklində təzahür edir.
3. Laxtalanma sistemindəki bu dəyişikliklərin səviyyəsi hipoksiyanın embrional inkişafın hansı kritik mərhələsinə təsadüf etməsi ilə bağlı olduğu aydınlaşır.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

Mustafayeva G.Q., Qaziyev A.Q. (2010) Prenatal ontogenezi hipoksiya olunmuş bir aylıq siçovul balalarında qanın laxtalanma göstəriciləri. *A.İ. Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan*

can Fizioloqlar Cəmiyyətinin Elmi əsərlərinin külliyyatı, XXVIII: 68-72.

- Балуда В.П., Балуда М.В., Диянов И.И., Телешуков И.К.** (1995) Физиология системы гемостаза. М.: Медицина, 252 с.
- Гипоксия** (2000) Адаптация, патогенез, клиника (Под ред. Ю.Л.Шевченко). СПб.: Элби, 384 с.
- Долгов В.В., Свиринов П.В.** (2005) Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада, 227 с.
- Елисеева Е.Е.** (2006) Анализы. Полный справочник. М.: Эксмо, с. 42-50.
- Исабаева В.А.** (1983) Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. Л.: Наука, 151 с.
- Нагнибеда Н.Н.** (1997) Влияние гипоксии на активность симпатико-адреналовой системы. *Вестн. РАМН, №5: 19-23.*
- Пантелеев М.А., Васильев С. А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И.**

(2011) *Практическая коагулология.* Под ред. А. И.Воробьева. М.: Практическая медицина, 192 с.

- Шахматов И.И., Вдовин В.М., Бондарчук Ю.А., Алексеева О.В., Киселев В.И.** (2007) Гипоксическая гипоксия как фактор, активирующий систему гемостаза. *Бюллетень Сибирской медицины, №1: 67-72.*
- Шишонок А.И., Щербакова И.Г., Гребенникова И.В.** (2015) Современные аспекты гемостаза. *Международный студенческий научный вестник, № 2-1: 123-126.*
- Юшков Б.Г., Климин В.Г., Северин М.В.** (1999) Система крови и экстремальные воздействия на организм. Екатеринбург: УрО РАН, 194 с.
- Schobersberger W., Hoffmann G., Gunga H.C.** (2005) Interaction of hypoxia and haemostasis – hypoxia as a prothrombotic factor at high altitude? *Wien Med. Wochenschr., 155(7-8): 157–162.*

Отдаленное Воздействие Антенатальной Гипоксии На Последнюю Фазу Свертывания Крови Крысят

Г.К. Джафарова, А.Г. Газиев

Институт физиологии им. А.И.Гараева, НАН Азербайджана

Результаты показывают, что антенатальная гипоксия оказывает выраженное влияние на систему свертывания крови. Выявленные гипокоагуляционной направленности изменения гемостаза: тромбиновое время, характеризующее конечную фазу свертывания, удлиняется, уровень фибриногена уменьшается, а толерантность плазмы к гепарину увеличивается. Указанные изменения в основном выявлены в зародышевом периоде воздействия фактора гипоксии. Установлено, что пренатальная гипоксия способствует замедлению процесса свертывания крови потомств в ранние периоды постнатального онтогенеза.

Ключевые слова: *Гипоксия, гемостаз, тромбиновое время, фибриноген, гипокоагуляция*

Remote Effects Of Antenatal Hypoxia On The Last Phase Of Blood Coagulation In Rats

G.G. Jafarova, A.G. Gaziyeв

A.I. Garayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences

The findings show that antenatal hypoxia has a pronounced effect on the blood coagulation system. The revealed changes in hemostasis of hypocoagulant orientation: the thrombin time characterizing the final phase of coagulation extends the level of fibrinogen decreases, and the plasma tolerance to heparin increases. These changes are mainly found in the embryonic period under the exposure of the hypoxia factor. It has been established that prenatal hypoxia contributes to the slowing down of the blood coagulation process in the early periods of postnatal ontogeny in offspring.

Keywords: *Hypoxia, hemostasis, thrombin time, fibrinogen, hypocoagulation*