

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2024.25.1.90-97>

УДК 636:612.115:619

Зависимость коагуляционной активности крови коров *in vitro* от температуры

© 2024. Л. А. Фомина , Д. И. Березина, Т. С. Кулакова, К. Э. Моданова
ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия
имени Н. В. Верещагина», г. Вологда, с. Молочное, Российская Федерация

В работе представлены результаты исследования влияния температурного фактора на показатели свертывающего и противосвертывающего звена гемостаза крови коров. Цель работы – изучение коагуляционных показателей крови коров айрширской породы при гипо-, нормо- и гипертермии *in vitro*, а также оценка возможности применения коагулометра для характеристики активности гемостаза и использования гемостатических реакций крупного рогатого скота в качестве моделей для применения в медицине. Исследование проведено в Вологодской области. Анализировали следующие параметры коагулограммы: тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активность фибриногена и антитромбина III (АТ-III). Установлено, что при 43 °С происходит гиперкоагуляция крови, в клоттинговых методах проявляющаяся как ускорение ТВ на 61 % (27 сек), ПВ – на 29 % (10 сек), удлинение АЧТВ – на 38 % (25 сек) и снижение активности Антитромбина III – на 51 % (5 сек) по сравнению с нормотермией. При 18 °С выявлена гипокоагуляция, сопровождающаяся удлинением всех показателей, характеризующих скорость образования сгустка: ТВ на 10 % (5 сек), ПВ на 61 % (55 сек), АЧТВ на 83 % (289 сек). Активность фибриногена снизилась на 82 % (106 сек), активность АТ-III выросла на 85 % (56 сек) по сравнению с нормотермией. Корреляционную связь между показателями гемостаза и температурным фактором можно охарактеризовать как отрицательную умеренную (АЧТВ), заметную (ТВ, фибриноген) и тесную (ПВ, АТ-III). При изучении коагуляционных механизмов коров использование медицинского коагулометра приводило к получению скоростей реакций, значительно отличающихся от происходящих при температуре тела этих животных, что не позволяет рекомендовать данный прибор для адекватной оценки гемостатических реакций крупного рогатого скота.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, гемостаз, коагулограмма, гипертермия, гипотермия

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 23-26-00115, <https://rscf.ru/project/23-26-00115/>

Авторы благодарят рецензентов за их вклад экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фомина Л. А., Березина Д. И., Кулакова Т. С., Моданова К. Э. Зависимость коагуляционной активности крови коров *in vitro* от температуры. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2024;25(1):90–97. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2024.25.1.90-97>

Поступила: 05.09.2023

Принята к публикации: 24.01.2024

Опубликована онлайн: 28.02.2024

Dependence of blood coagulation activity on temperature in cows *in vitro*

© 2024. Lyubov' L. Fomina , Dar'ya I. Berezina, Tat'yana S. Kulakova, Karina E. Modanova

Vologda State Dairy Farming Academy by N. V. Vereshchagin, Vologda, s. Molochnoe, Russian Federation

The paper presents the results of a study on how temperature affects the coagulation and anticoagulation processes in the hemostasis system of cows. The purpose of this work was to study the coagulation parameters of the blood of Ayrshire cows with hypo-, normo- and hyperthermia "in vitro", as well as to evaluate the possibility of using a coagulometer to characterize the activity of hemostasis and use hemostatic reactions in cattle as models for human medicine. The study was carried out in the Vologda region. The following parameters of the coagulation profile were analyzed: thrombin time (TT), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen and antithrombin III (AT-III) activity. Results showed that at 43 °C hypercoagulation of the blood occurred, which in clotting methods manifests itself as an acceleration of TT by 61 % (27 sec), PT by 29 % (10 sec), a prolongation of APTT by 38 % (25 sec) and a decrease in Antithrombin III activity by 51 % (5 sec) compared with normothermia. At 18 °C, hypocoagulation was detected, accompanied by an elongation of all indicators characterizing the rate of clot formation: TT by 10 % (5 sec), PT by 61 % (55 sec), APTT by 83 % (289 sec). Fibrinogen activity decreased by 82 % (106 sec), and AT-III activity increased by 85 % (56 sec) compared to normothermy.

The correlation between hemostasis parameters and the temperature factor can be characterized as negative moderate (APTT), noticeable (TV, fibrinogen) and close (PT, AT-III). Using a medical coagulometer caused reaction rates to differ significantly from those occurring at the body temperature of these animals when studying the coagulation mechanisms of cows. This does not allow to recommend this device for an adequate assessment of hemostatic reactions in cattle.

Keywords: cattle, hemostasis, coagulogram, hyperthermia, hypothermia

Acknowledgments: the research was financially supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-26-00115), <https://rscf.ru/project/23-26-00115/>.

The authors thank the reviewers for their contribution to the peer review of this work.

Conflict of interest: the authors stated no conflict of interest.

For citations: Fomina L.L., Berezina D. I., Kulakova T. S., Modanova K. E. Dependence of blood coagulation activity on temperature in cows *in vitro*. *Agrarnaya nauka Euro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2024;25(1):90–97. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2024.25.1.90-97>

Received: 05.09.2023

Accepted for publication: 24.01.2024

Published online: 28.02.2023

В последние годы, в связи с климатическими изменениями, увеличивается продолжительность жарких дней в районах Северо-Запада и Севера России, что может приводить к развитию теплового стресса у продуктивных животных. У коров, подвергшихся тепловому стрессу, учащается дыхание и пульс, увеличивается потребление воды и сокращается потребление кормов, нарушается кислотно-щелочной баланс, слизистые оболочки становятся гиперемизированными и сухими. Эти симптомы соответствуют повышению сердечного выброса, когда кровь шунтируется к периферическим тканям для увеличения конвекционной потери тепла. Ректальная температура обычно составляет 40,5...43,0 °С. При усилении теплового удара происходит угнетение центральной нервной системы и циркуляторный шок. При полном исчерпании всех ресурсов для снижения температуры тела помощь животным при тепловом ударе уже практически невозможна [1, 2].

Смерть может наступить сразу или через несколько дней после тепловой нагрузки, даже если условия окружающей среды стали не стрессовыми. Точные механизмы гибели молочных коров от летального теплового стресса полностью не выяснены, но патофизиологические механизмы, по-видимому, схожи с происходящими у других видов животных. Уникальная физиология пищеварения жвачных животных добавляет дополнительные уровни сложности, которые способствуют отказу нескольких систем, связанных с летальным тепловым стрессом [3]. Одной из таких систем является тонко сбалансированная система гемостаза, которая ответственна за сохранение оптимального агрегатного состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостность кровеносных сосудов.

Исследования подтверждают, что многие компоненты каскадов комплемента и свертывания крови были изменены у коров, подвергшихся тепловому стрессу, по сравнению с коровами, у которых его не было [4].

В. С. Бурханс с соавторами (W. S. Burhans et al.) предпринята попытка описания физиологического ответа на тепловой стресс и патологических механизмов, приводящих к смертельному тепловому стрессу, в которых, помимо нарушений баланса электролитов, рН крови, гиперпроницаемости желудочно-кишечного тракта, сепсиса и тяжелого воспаления, вызванного активацией иммунной системы, большую роль играет развитие коагулопатий и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), но, как утверждают сами авторы, это описание является предполагаемым, так как отсутствуют контролируемые и промежуточные эксперименты. Авторы работы приходят к выводу, что лучшее понимание механизмов летального теплового стресса ускорит диагностику, позволит сделать более точный прогноз и даст представление о стратегиях, направленных на предотвращение падежа и заболеваемости молочных коров [3].

Помимо гипертермии, достаточно большой интерес для исследователей представляет изучение влияния гипотермии на активность гемостатических механизмов. Снижение температуры тела может происходить как в результате экзогенных причин – понижения температуры окружающей среды, так и под влиянием причин эндогенного характера, таких как кровотечение, голодание и истощение организма, поражение центральной нервной системы, шок и других. Гипотермию рекомендуют применять в качестве терапевтического средства для пост-

реанимационных мероприятий [5] и используют животных в качестве моделей для изучения влияния гипотермии на гемостаз при сердечно-легочной реанимации. Авторы проведенного эксперимента доказали, что легкая гипотермия увеличивала сывороточные уровни физиологических антикоагулянтов у свиней [6].

Таким образом, изучение гемостазиологической активности крови животных при разных температурах также важно для гуманной медицины, поскольку коагулопатии исследуются на животных моделях (овцы [7] крысы [8], рыбы [9] свиньи [6, 10]) с разным термобиологическим статусом.

Цель исследований – изучить коагуляционные показатели крови коров при гипо-, нормо- и гипертермии *in vitro*, а также оценить возможности применения коагулометра для характеристики активности гемостаза и использования гемостатических реакций крупного рогатого скота в качестве моделей для применения в медицине.

Научная новизна – получены новые знания о функционировании плазменного гемостаза коров в условиях высоких и низких температур, показана необходимость применения ветеринарного коагулометра для оценки коагулогических реакций крупного рогатого скота.

Материал и методы. В исследовании использовали кровь 15 здоровых коров айрширской породы (*Bos taurus* Linnaeus, 1758) с привязным содержанием в возрасте от 4 до 6 лет, разных стадий лактации и живой массой 400–480 кг, принадлежащих СПК «Агрофирма Красная Звезда» Вологодского района.

Отбор проб крови проводили в вакуумные пробирки IMPROVACUTER, содержащие 3,8%-ный раствор цитрата натрия в соотношении 1:9 из хвостовой вены. Объект исследования – бедная тромбоцитами плазма, полученная в результате центрифугирования крови при 3000 оборотов в минуту в течение 20 мин.

Для оценки состояния плазменно-коагуляционного гемостаза коров определяли следующие показатели: АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время); ПВ (протромбиновое время); ТВ (тромбиновое время); анализ активности фибриногена [11, 12]. Эти тесты основаны на триггерных реагентах, вызывающих образование фибринового сгустка в образце в присутствии фосфолипидов и кальция. Тромб обнаруживали механическим

способом, основанным на измерении времени с момента внесения реагента, запускающего ферментативный процесс свертывания, до момента коагуляции (клоттинговыми методами) при температуре 37 °С на коагулометре Thrombostat производства Behnk Elektronik (Германия) и мануально (при периодическом покачивании пробирки) с использованием термостата медицинского водяного, серии TW: TW-2 (ELMI TW-2) при температуре 18 °С (гипотермия), 40 °С (температура «сердцевины» тела, свойственная коровам, нормотермия) и 43 °С (гипертермия). Поскольку эксперимент проводили *in vitro*, это позволило значительно понизить температуру для модели гипотермии и повысить для модели гипертермии в целях получения более яркой клоттинговой реакции, которую можно определить мануальным способом.

Антикоагуляционные свойства крови оценивали по активности Антитромбина III в плазме с помощью «Тех-Антитромбин-теста» при 18 °С, 24 °С, 28 °С, 37 °С, 40 °С, 43 °С. Принцип метода состоял в том, что Антитромбин III из плазмы, подвергнутой тепловому дефибрированию, инактивировал α -тромбин. Тестировали остаточную активность тромбина через 2 мин от начала инкубации дефибрированной плазмы с тромбином при разных температурах. По времени свертывания оценивали активность Антитромбина III образца (принцип U. Abildgaard в модификации А. П. Момота и А. Н. Мамаева) [11].

Данные представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий в множественных зависимых выборках использовали критерий Вилкоксона. Проверку статистической значимости коэффициентов корреляции осуществляли с помощью критерия Фишера (F-критерий) (однофакторный дисперсионный анализ, One-way ANOVA).

Результаты и их обсуждение. Исследования *in vitro* плазмы коров показали, что высокая температура приводит к изменению каскада коагуляции (табл. 1), что отмечали исследователи и у других млекопитающих – грызунов [13], псовых [14, 15], приматов [16, 17].

При гипертермии (43 °С) по сравнению с нормотермией для коров (40 °С) на 61 % сократилось тромбиновое время (ТВ) и на 29 % протромбиновое время (ПВ).

Таблица 1 – Сравнительный анализ показателей гемостаза коров при разных температурах (n = 15), с / Table 1 – Comparative analysis of indicators of hemostasis of cows at different temperatures (n = 15), s

Показатель / Parameter	Температура, °C / Temperature, °C			
	18	37	40	43
Тромбиновое время / Thrombin time	50,09±6,22 ^{dg}	26,54±1,74 ^{afg}	45,17±4,63 ^{dg}	18,01±2,11 ^{adf}
Протромбиновое время / Prothrombin time	89,51±12,79 ^{dfg}	55,13±13,68 ^{ag}	34,57±1,68 ^{ag}	24,88±2,58 ^{adf}
Активированное частичное тромбопластиновое время / Activated partial thromboplastin time	353,09±14,89 ^{dfg}	62,83±2,34 ^a	64,31±6,85 ^a	88,91±29,19 ^a
Активность фибриногена / Fibrinogen activity	130,15±27,00 ^{dfg}	12,46±1,20 ^{afg}	23,90±5,67 ^{ad}	24,77±5,45 ^{ad}

Примечания: Различия с аналогичным параметром достоверны (p≤0,05): a – при 18 °C; d – при 37 °C; f – при 40 °C; g – при 43 °C /

Notes: Differences of analogical parameter are reliable (p≤0.05): a – in 18 °C; d – in 37 °C; f – in 40 °C; g – in 43 °C

ТВ – тест, который характеризует конечный этап свертывания крови, измеряет скорость превращения фибриногена в фибрин под действием тромбина, внесенного извне. ПВ указывает на активность внешнего пути свертывания крови, характеризует первую (образование протромбиназы) и вторую (образование тромбина) фазы свертывания крови и отражает активность протромбинового комплекса (факторов VII, V, X и собственно протромбина – фактора II). Укорочение данных показателей свидетельствует о риске тромбообразования и может наблюдаться при первой фазе ДВС-синдрома (гиперкоагуляции).

Одновременно, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), показатель, характеризующий активность внутреннего (плазменного) пути свертывания крови, удлинилось на 38 %. АЧТВ-тест, выявляющий исключительно плазменные дефекты активации X-фактора у млекопитающих, представляет собой многоступенчатый процесс, в результате которого в крови накапливается комплекс факторов, способных превратить протромбин в тромбин. Увеличение данного показателя при тепловом ударе у собак рекомендуют в числе прочих использовать в качестве маркера близкого летального исхода [15].

Активность фибриногена достоверно не отличалась при 40 °C и 43 °C, но значительно отличалась от показателей, полученных при 37°C и 18 °C. Высокую активность фибриногена при 37 °C можно связать с использованием в данном тесте в качестве агониста человеческого тромбина, который наиболее активен именно при этой температуре.

При гипотермии (18 °C) происходило удлинение времени образования фибринового сгустка во всех тестах. ТВ увеличилось на 10 %, ПВ – на 61 %, АЧТВ – на 83 % (289 с) и снизилась активность фибриногена на 82 % (106 с), что указывает на гипокоагуляцию крови коров *in vitro* при охлаждении.

Обратная ситуация происходила с противосвертывающим звеном системы гемостаза, активность которой обеспечивает белок Антитромбин III (рис. 1).

При понижении температуры активность Антитромбина III значительно выросла (на 85 %), что согласуется с данными других исследователей, которые заключают, что легкая гипотермия оказывает антикоагулянтное действие при охлаждении и это может оказывать ингибирующее действие на образование микротромбов [6]. Активация антитромбина при гипотермии возможно является тем механизмом, который приводит к подавлению выработки белка теплового шока 47 (HSP47), что, по последним исследованиям, ослабляет активацию иммунных клеток и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, способствуя тромбозащите у медведей, свиней, пациентов с травмами спинного мозга и мышей [18].

На рисунке 2 представлено графическое изображение корреляционной зависимости между температурой инкубации плазмы крови коров и активностью антитромбина.

Коэффициент детерминации показал, что активность антитромбина на 60 % зависит от температуры, а эмпирическое корреляционное отношение составило $R = -0,80$, что говорит о высокой отрицательной связи между активностью этого белка и температурой инкубации плазмы крови коров.

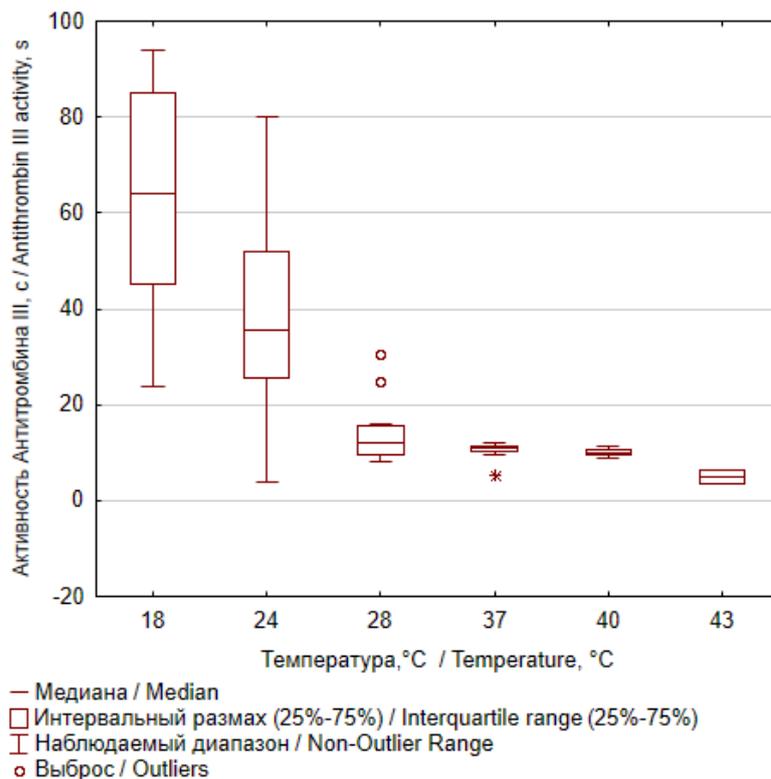


Рис. 1. Активность Антитромбина III (АТ-III) плазмы коров при различных температурных режимах инкубации /

Fig. 1. Antithrombin III (AT-III) activity of cow plasma under different temperature conditions of incubation

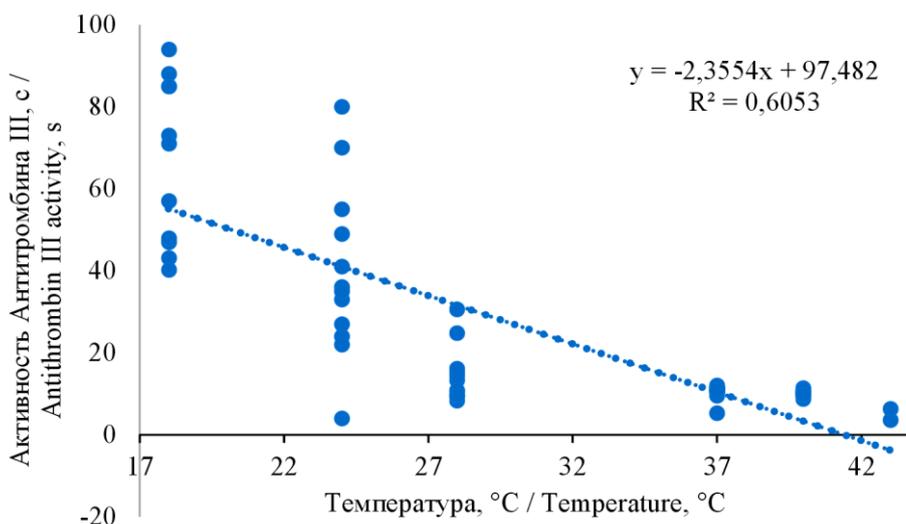


Рис. 2. Корреляционно-регрессионная зависимость активности Антитромбина III (АТ-III) плазмы коров от температуры инкубации /

Fig. 2. Correlation-regression dependence between the Antithrombin III activity (AT-III) of cow plasma and the incubation temperature

Корреляционно-регрессионный и одно-факторный дисперсионный анализ (One-way ANOVA) выявили высокую зависимость от температуры ПВ и АЧТВ, коэффициент детерминации которых составил 60 и 44 % соответственно (рис. 3).

В соответствии со шкалой Чеддока корреляционную связь между показателями гемостаза и температурным фактором можно охарактеризовать как отрицательную умеренную (АЧТВ), заметную (ТВ, фибриноген) и тесную (ПВ, АТ-III) (табл. 2).

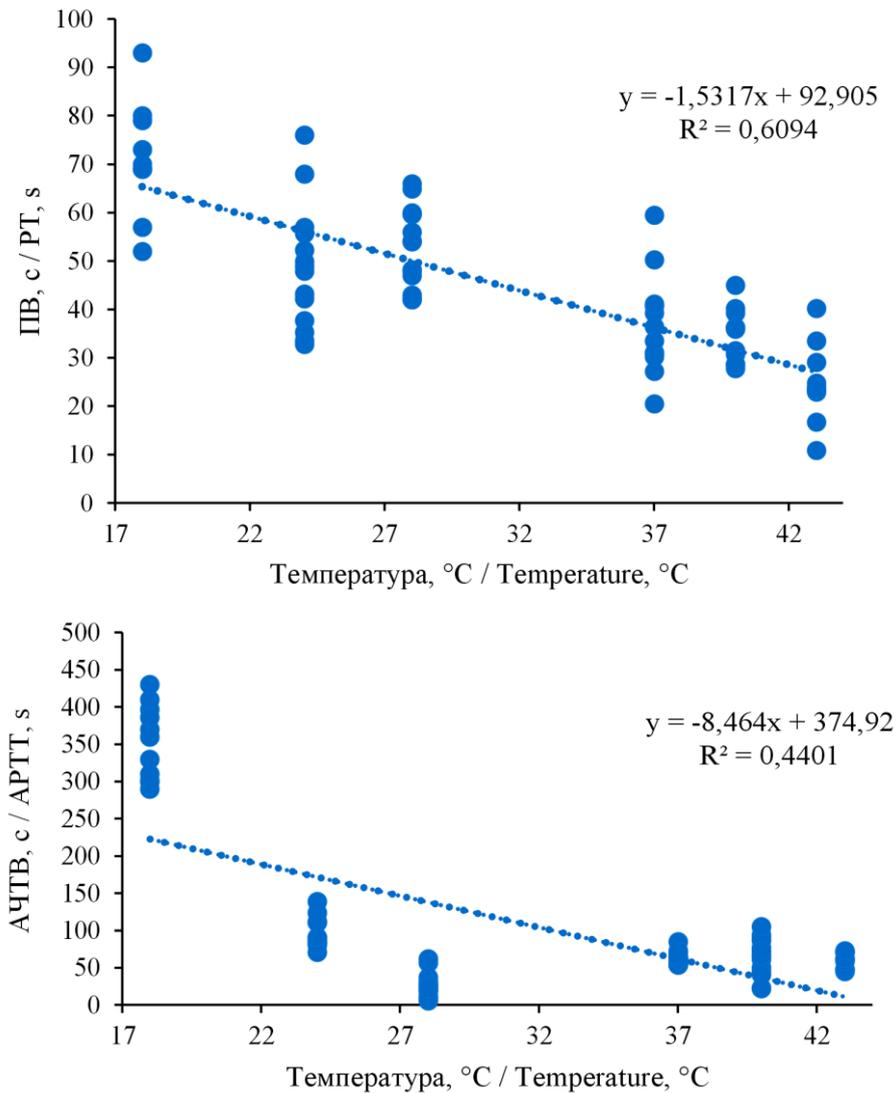


Рис. 3. Корреляционно-регрессионная зависимость ПВ и АЧТВ плазмы коров от температуры инкубации / Fig. 3. Correlation-regression dependence between PT and APTT of cow plasma and incubation temperature

Таблица 2 – Коэффициенты выявленных корреляций и параметры дисперсионного анализа данных зависимости плазменного гемостаза коров от температуры / Table 2 – Coefficients of correlations and parameters of dispersion analysis of data on the dependence of plasma hemostasis of cows on temperature

Факторная переменная X / Factor variable X	Зависимая переменная Y / Dependent variable Y	R	F	Значимость F / F-test significance
Температура / Temperature	Тромбиновое время / Thrombin time	-0,50	15,92551	p<0,01
	Протромбиновое время / Prothrombin time	-0,79	28,23903	p<0,01
	Активированное частичное тромбопластиновое время / Activated partial thromboplastin time	-0,44	257,4119	p<0,01
	Активность фибриногена / Fybrinogen activity	-0,51	17,38849	p<0,01
	Активность антитромбина III / Antithrombin III activity	-0,80	26,85563	p<0,01

Примечание: R – индекс корреляции; F – расчетное значение F-критерия / Note: R – correlation index; F – F-value

Заключение. Таким образом, можно заключить, что повышение температуры приводит к гиперкоагуляции крови *in vitro*, активируя каскад свертывания и угнетая активность противосвертывающей системы, гипотермия оказывает обратный эффект на эти два звена системы гемостаза. Полученные результаты согласуются с результатами зарубежных авторов, которые делают вывод, что гиперкоагуляции во время теплового удара вызывает локальную гипоперфузию, тканевую гипоксию и последующую органную дисфункцию, а гипотермия на модельных организмах может служить защитой от повышенного тромбообразования.

Анализируя полученные результаты с точки зрения использования животных в качестве моделей для медицинских исследований гемостазиологических реакций, можно отметить, что только показатель АЧТВ крови коров, полученный при инкубации крови в медицинском коагулометре (при 37 °С), не имел достоверных отличий от АЧТВ, полученном при

других температурах, поэтому можно рекомендовать внутривенный путь активации протромбиназы коров использовать в качестве модельного. Во всех остальных случаях использования данных жвачных в качестве тест-объектов рекомендуется учитывать выявленные особенности и для получения коагулограммы использовать приборы, которые будут брать в расчет разный термобиологический статус животных. Кроме этого, можно согласиться с выводами отечественных и зарубежных авторов, которые рекомендуют соблюдать осторожность при интерпретации результатов гемостатических тестов у животных и при экстраполяции результатов для людей, поскольку возможные различия между значениями могут быть связаны с вариациями видов и/или методологическими ошибками, для уменьшения частоты и степени лабораторных ошибок необходимы стандартизированные тест-системы, сопряженность используемых реагентов и анализаторов, сертификация рабочих реагентов по Международным или национальным стандартам.

References

1. Буряков Н. П., Бурякова М. А., Алешин Д. Е. Тепловой стресс и особенности кормления молочного скота. Российский ветеринарный журнал. 2016;(3):5–13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26538900> EDN: WITNHF
Buryakov N. P., Buryakova M. A., Aleshin D. E. Heat stress and feeding features of the dairy cattle. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal* = Russian veterinary journal. 2016;(3):5–13. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26538900>
2. Mandal D. K., Bhakat C., Dutta T. K. Impact of environmental factors on physiological adaptability, thermotolerance indices, and productivity in Jersey crossbred cows. *International Journal of Biometeorology*. 2021;65:1999–2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00484-021-02157-2>
3. Burhans W. S., Rossiter Burhans C. A., Baumgard L. H. Invited review: Lethal heat stress: The putative pathophysiology of a deadly disorder in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 2022;105(5):3716–3735. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2021-21080>
4. Min L., Cheng J., Zhao S., Tian H., Zhang Y., Li S., Yang H., Zheng N., Wang J. Plasma-based proteomics reveals immune response, complement and coagulation cascades pathway shifts in heat-stressed lactating dairy cows. *Journal of Proteomics*. 2016;146:99–108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.06.008>
5. Xu S., Miao H., Gong L., Feng L., Hou X., Zhou M., Shen H., Chen W. Effects of Different Hypothermia on the Results of Cardiopulmonary Resuscitation in a Cardiac Arrest Rat Model. *Disease Markers*. 2022;2022:2005616. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2005616>
6. Wu J., Yuan W., Li J., Zhao Yo., Li J., Li Zh., Li Ch. Effects of Mild Hypothermia on Cerebral Large and Small Microvessels Blood Flow in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *Neurocritical Care*. 2017;27:297–303. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0395-6>
7. Груздева О. В., Бычкова Е. Е., Пенская Т. Ю., Кузьмина А. А., Антонова Л. В., Барбараш Л. С. Сравнительная характеристика гемостазиологического профиля овец и пациентов с сердечно-сосудистой патологией как основа для прогнозирования тромботических рисков в ходе преклинических испытаний сосудистых протезов. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(1):52–58. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.06> EDN: TJKDPF
Gruzdeva O. V., Bychkova E. E., Penskaya T. Yu., Kuz'mina 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. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine* = Modern technologies in medicine. 2021;13(1):52–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.06>
8. Николаев В. Ю., Шахматов И. И., Киселев В. И., Вдовин В. М. Система гемостаза крыс при разных режимах одиночной гипертермической нагрузки. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(4):509. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22285841> EDN: STRSFH
Nikolaev V. Yu., Shakhmatov I. I., Kiselev V. I., Vdovin V. M. Rat,s hemostasis system in different modes of the single hyperthermal load. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2014;(4):509. (In Russ.). URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22285841>
9. Berezina D. I., Fomina L. L. influence of cortisol analogs on secondary hemostasis indices in *Cyprinus carpio*. *Inland Water Biology*. 2022;15(5):659–666. DOI: <https://doi.org/10.1134/s1995082922050042>

10. Münster A. M., Olsen A. K., Bladbjerg E. M. Usefulness of human coagulation and fibrinolysis assays in domestic pigs. *Comparative Medicine*. 2022;52(1):39–43.
11. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: изд-во ООО Медико-технологическое предприятие «Ньюдиамед-АО», 2008. 292 с.
- Barkagan Z. S., Momot A. P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. Moscow: *izd-vo OOO Mediko-tekhnologicheskoe predpriyatie «Nyudiamed-AO»*, 2008. 292 p.
12. Берковский А. Л., Сергеева Е. В., Суворов А. В. Диагностика нарушений гемостаза у животных. *Ветеринария*. 2018;(5):54–57. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34857914> EDN: XMGDRZ
- Berkovskiy A. L., Sergeeva E. V., Suvorov A. V. Diagnosis of hemostasis disorders in animals. *Veterinariya = Veterinary*. 2018;(5):54–57. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34857914>
13. Proctor E. A., Dineen S. M., Van Nostrand S. C., Kuhn M. K., Barrett C. D., Brubaker D. K., Yaffe M. B., Lauf-fenburger D. A., Leon L. R. Coagulopathy signature precedes and predicts severity of end-organ heat stroke pathology in a mouse model. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(8):1900–1910. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14875>
14. Bruchim Y., Kelmer E., Cohen A., Codner C., Segev G., Aroch I. Hemostatic abnormalities in dogs with naturally occurring heatstroke. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2017;27(3):315–324. DOI: <https://doi.org/10.1111/vec.12590>
15. Bruchim Y., Horowitz M., Aroch I. Pathophysiology of heatstroke in dogs—revisited. *Temperature*. 2017;4(4):356–370. DOI: <https://doi.org/10.1080/23328940.2017.1367457>
16. Bouchama A., Roberts G., Al Mohanna F., El-Sayed R., Lach B., Chollet-Martin S., Ollivier V., Al Baradei R., Loualich A., Nakeeb S., Eldali A., De Prost D. Inflammatory, hemostatic, and clinical changes in a baboon experimental model for heatstroke. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98(2):697–705. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00461.2004>
17. Leon L. R., Helwig B. G. Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *Journal of applied physiology*. 2010;109(6):1980–1988. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00301.2010>
18. Thienel M., Müller-Reif J. B., Zhang Z., Ehreiser V., Huth J., Shchurovska K., Kilani B., Schweizer L., Geyer P. E., Zwiebel M., Novotny J., Lüsebrink E., Little G., Orban M., Nicolai L., El Nemr S., Titova A., Spannagl M., Kindberg J., Evans A. L., Mach O., Vogel M., Tiedt S., Ormanns S., Kessler B., Dueck A., Friebe A., Jørgensen P. G., Majzoub-Altweck M., Blutke A., Polzin A., Stark K., Käab S., Maier D., Gibbins J. M., Limper U., Frobert O., Mann M., Massberg S., Petzold T. Immobility-associated thromboprotection is conserved across mammalian species from bear to human. *Science*. 2023;380(6641):178–187. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abo5044>

Сведения об авторах

✉ **Фомина Любовь Леонидовна**, кандидат биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н. В. Верещагина», ул. Шмидта, д. 2, с. Молочное, Вологда, Российская Федерация, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6850-6663>, e-mail: fomina.l.l@2.molochnoe.ru

Березина Дарья Игоревна, кандидат биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н. В. Верещагина», ул. Шмидта, д. 2, с. Молочное, Вологда, Российская Федерация, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-7808>

Кулакова Татьяна Сергеевна, кандидат с.-х. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н. В. Верещагина», ул. Шмидта, д. 2, с. Молочное, Вологда, Российская Федерация, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-4699>

Моданова Карина Эдуардовна, студент-специалист, ФГБОУ ВО «Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н. В. Верещагина», ул. Шмидта, д. 2, с. Молочное, Вологда, Российская Федерация, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru

Information about the author

✉ **Lyubov' L. Fomina**, PhD in Biological Science, associate professor, Vologda State Dairy Farming Academy by N. V. Vereshchagin, Schmidt str., 2, Molochnoe, Vologda, Russian Federation, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6850-6663>, e-mail: fomina.l.l@2.molochnoe.ru

Dar'ya I. Berezina, PhD in Biological Science, associate professor, Vologda State Dairy Farming Academy by N. V. Vereshchagin, Schmidt str., 2, Molochnoe, Vologda, Russian Federation, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-7808>

Tat'yana S. Kulakova, PhD in Agricultural Science, associate professor, Vologda State Dairy Farming Academy by N. V. Vereshchagin, Schmidt str., 2, Molochnoe, Vologda, Russian Federation, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-4699>

Karina E. Modanova, student, Vologda State Dairy Farming Academy by N. V. Vereshchagin, Schmidt str., 2, Molochnoe, Vologda, Russian Federation, 160555, e-mail: academy@molochnoe.ru

✉ – Для контактов / Corresponding author