



original article | UDC 51-76:51-37:519.652:619:636.7:612.6:616.151.5 |
doi: 10.31210/visnyk2020.01.21


MONITORING AND PREDICTING THE HEMOSTATIC SYSTEM DYNAMIC CHANGES IN CASE OF DOG FEMALES' PREGNANCY


O. A. Dubova*

V. V. Karpyuk

A. A. Dubovy

ORCID  [000-0002-8303-573X](https://orcid.org/000-0002-8303-573X)

ORCID  [0000-0003-3728-5698](https://orcid.org/0000-0003-3728-5698)

ORCID  [0000-0003-2341-1868](https://orcid.org/0000-0003-2341-1868)

Zhytomyr National Agro-Ecological University, 7, Staryi Blvd., Zhytomyr, 10008, Ukraine

*Corresponding author

E-mail: oxdubova@gmail.com

Pregnancy of animals is accompanied by changes in all body systems to ensure optimum conditions for fetal development. Changes occur in the hemostatic system to ensure effective arrest of bleeding after childbirth. Injury of blood vessels is caused by the endotheliochorial placental type in dogs and is a starting factor for the development of hemostasiopathy. Due to these patterns, a thrombophilic state develops during pregnancy, which is in an unstable equilibrium. It was found that changes in hemostasis diagram during pregnancy met the criteria of blood disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome and determined its latent form. Establishing thrombocytopenia in the dynamics with an increase in spontaneous aggregation of blood plates is the grounds for diagnostics and also hypofibrinogenemia, an increase in the concentration of soluble fibrin-monomer complexes and degradation products of fibrinogen/fibrin – the obvious markers of DIC syndrome. During pregnancy, the main criteria for hemostasiopathy change, so it is impossible to establish the boundary between physiological and pathological changes without reference indicators. The system of monitoring and predicting dynamic changes in key indicators during dog pregnancy was tested. We used mathematical spline interpolation analysis, which enables to predict changes in indicators for a small number of key measurements: I – 20 days (embryo nidation), II – 40 days (maximum development of the placenta), III – 60 days (antenatal period). It was found that the changes were the most pronounced in all the parameters on the 40th day of measurements. Mathcad 15 IT-application enabled to create empirical and spline-interpolated (theoretical) graphs of changes in indicators, as well as to derive the equation of the cubic polynomial $f(x)$, where x is the argument (day of measurements), $f(x)$ – the value of the function (indicator). It was established that two periods were theoretically predicted in which indicator extremes were manifested – the 4th–12th and 48th–56th days. Mathematical equations for the dependence of dynamic changes in key indicators were calculated and they can be used to determine the reference values on a specific day of dog female pregnancy. If the values go beyond the measurement error, they indicate the development of processes that can result in increasing the intensity of DIC syndrome, which is very dangerous concerning prognostication and can threaten the life of the animal.

Key words: hemostatic system, pregnancy, dog female, DIC syndrome, mathematical spline interpolation analysis.

МОНІТОРИНГ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ДИНАМІЧНИХ ЗМІН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ СОБАК

О. А. Дубова, В. В. Карпюк, А. А. Дубовий,

Житомирський національний агроекологічний університет, м. Житомир, Україна

Вагітність тварин супроводжується змінами в усіх системах організму, зокрема в системі гемостазу. Травмування кровеносних судин, зумовлене ендотеліохоріальним типом плаценти в собак, є пусковим фактором розвитку гемостазіопатії. Під час вагітності розвивається тромбофілічний стан, що перебуває в нестійкій рівновазі. З'ясовано, що зміни гемостазіограми відповідають критеріям синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, визначають його приховану форму. Підставою діагностики є встановлені в динаміці тромбоцитопенія з наростанням спонтанної агрегації кров'яних пластинок, гіпофібриногенемія, зростання концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібриногена/фібрину – беззаперечних маркерів синдрому ДВЗ. Під час вагітності основні маркери змінюються, тому неможливо без референтних показників встановити межю між фізіологічними зрушеннями й патологічними змінами. Проведено апробацію системи моніторингу та прогнозування динамічних змін ключових показників під час вагітності собак. Математичний сплайн-інтерполяційний аналіз дає змогу провести прогнозування змін показників за малої кількості вузлових вимірювань: I – 20 діб (нідація зародку), II – 40 діб (максимальний розвиток плаценти), III – 60 діб (передпологовий період). Встановлено, що найяскравіше зміни виражені за усіма параметрами на 40-у добу вимірювань. ІТ-додаток Mathcad 15 створив емпіричний та сплайн-інтерпольований (теоретичний) графіки змін показників, а також вивів рівняння кубічного багаточлена $f(x)$, де x – доба вимірювань, $f(x)$ – значення показника. Теоретично прогнозованими є два періоди, у які проявляються екстремуми показників – 4–12 та 48–56 доба. Розраховані математичні рівняння залежності динамічних змін ключових показників можуть бути використані для визначення референтних значень у конкретну добу вагітності суки. Вихід значень за межі похибки вимірювань свідчить про розвиток процесів, що можуть спровокувати наростання інтенсивності синдрому ДВЗ, який дуже небезпечний у прогностичному відношенні і може становити загрозу життю тварини.

Ключові слова: система гемостазу, вагітність, самки собак, синдром ДВЗ, математичний сплайн-інтерполяційний аналіз.

МОНІТОРИНГ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ СОБАК

О. А. Дубова, В. В. Карпюк, А. А. Дубовой,

Житомирский национальный агроэкологический университет, г. Житомир, Украина

Беременность собак сопровождается изменениями в системе гемостаза. Сдвиги соответствуют синдрому ДВС крови, его скрытой форме. Основание диагностики – тромбоцитопения с увеличением спонтанной агрегации тромбоцитов, гипофибриногенемия, возрастание концентрации РФМК и ПДФ. Из-за изменений основных маркеров установить границы между физиологическими сдвигами и патологией невозможно без референтных показателей. Математический сплайн-интерполяционный анализ позволяет провести прогнозирование таких изменений при малом количестве узловых измерений. ИТ-приложение Mathcad 15 создает эмпирический и теоретический графики, а также выводит уравнение зависимости значения показателя от суток измерения. Это можно использовать для определения референтных значений в конкретные сутки беременности. Выход значений за пределы погрешности измерений определяет развитие процессов, которые могут спровоцировать нарастание интенсивности синдрома ДВС.

Ключевые слова: система гемостаза, беременность, самки собак, синдром ДВС, математический сплайн-интерполяционный анализ.

Вступ

Під час перебігу вагітності відбуваються функціональні зміни в усіх системах організму. Не є виключенням і система гемостазу, яка перебудовується для організації ефективного післяпологового гемостазу [12, 16, 21, 23]. Притаманний для собак ендотеліохоріальний тип плаценти характеризується проникненням ворсин хоріону плода до ендотеліальної вистілки судин. Отже, під час положів у процесі відділення плаценти судини плацентарного майданчику травмуються частково. Пошкодження стінки кровоносних судин є одним з пускових факторів та посідає провідне місце в патогенезі гемостазіопатії [11, 14, 16, 22, 24].

Фізіологічна вагітність супроводжується тромбофілічним станом [9, 10, 12]. Унаслідок цього виникають локальні процеси внутрішньосудинної коагуляції, що є потенційною небезпекою тромбоемболічних ускладнень та дисемінованої коагуляції [14, 16]. Як свідчать дослідження, надмірне утворення мікрокоагулянтів може виникнути за наявності сприятливих умов і спричиняє ускладнення вагітності. Розлади гемостазу, що мають вторинне походження, найчастіше проявляються як набута гемостазіопатія – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). Своєчасне виявлення цього процесу допомагає вчасно застосувати профілактичні заходи та не допустити його бурхливий розвиток, що може призвести як до переривання вагітності, так і загибелі вагітної самки [9, 20, 23, 26].

Відомо, що критеріями діагностики синдрому ДВЗ є декілька основних показників: кількість тромбоцитів, їх спонтанна агрегація, концентрація фібриногену та його метаболітів – розчинних фібриномерних комплексів (РФМК) та продуктів деградації фібриногена/фібрину (ПДФ) [3, 6, 23, 25].

Мета роботи – встановити шляхом застосування математичних методів моніторингу і прогнозування межі рівня основних критеріїв діагностики синдрому ДВЗ під час фізіологічного перебігу вагітності.

Матеріал і методи досліджень

Дослідження проводили 2017–2019 рр. на вагітних суках різних порід вікової групи 2–5 років ($n=30$). Для порівняння отриманих показників було створено групу клінічно здорових невагітних самок у кількості 30 тварин (контрольна група).

Оцінку стану гемостазу вагітних сук проводили на різних стадіях вагітності: I період – 20 діб (нідація зародку), II період – 40 діб (максимальний розвиток плаценти), III період – 60 діб (передпологовий період) [2].

Для досліджень використовували кров, стабілізовану 3,8 % розчином натрія цитрату у співвідношенні 4 : 1. Вибір саме цього стабілізатору зумовлений його мінімальним впливом на фактори гемостазу [3, 6].

Кількість тромбоцитів підраховували пробірковим методом колориметрично, як розбавник використовували 1 % розчин амонію оксалату, підфарбований метиленовим синім.

Функціональну активність тромбоцитів оцінювали за спонтанної їх агрегації за методом Н. І. Тарасової [3].

Вміст фібриногену визначали клотинговим методом за Клаусом за допомогою коагулометра [6].

Виявлення РФМК проводили в тестах паракоагуляції: етаноловому та фосфатному для порівняння результатів та їх вірогідності [3, 7, 15, 17, 18].

Вміст ПДФ визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу [18].

Визначення статистичних параметрів отриманих результатів проводили за допомогою ІТ-додатку Statistica 13.3. Порівняння середніх величин виконували, використовуючи t-критерій Ст'юдента на 5 %-му довірчому рівні.

Для виявлення математичних закономірностей змін основних діагностичних критеріїв створювали залежність, що має вигляд $f(x)$. Потреба в такій залежності виникає для наближеного обчислення результатів значень у проміжках між вузловими точками виміру, що дає змогу проводити моніторинг найбільш значущих величин. Для цього користувалися одномірним сплайн-інтерполяційним аналізом із застосуванням пакету прикладних програм Mathcad 15 Professional [1, 4, 5].

Результати досліджень та їх обговорення

З теорії ймовірностей відомо, що для кожної спостережуваної події будь-якого простору елементарних подій можна визначити, принаймні теоретично, її ймовірність – число, яке становить, у деякому розумінні, міру вірогідності цієї події і підпадає під природні вимоги [1, 5].

Дослідження динамічних клінічних процесів зазвичай проводиться у критичні моменти перебігу захворювання (3–5 разів). У таких випадках не завжди вдається застосувати регресійний аналіз або показники його будуть неадекватними. Яким чином встановити прогнозні значення тих чи тих вели-

чин у проміжках між критичними моментами? Ми застосували метод одномірного сплайн-інтерполяційного аналізу – обчислення результатів значень функції у проміжках між вузловими точками вимірів [1, 4]. Результати щодо використання цього методу у ветеринарній медицині для динамічного дослідження процесів нам невідомі.

Значення методу нагадують криву, що утворюється, якщо між вузловими точками зігнути лінійку. Сплайн-інтерполяція проходить кривою крізь точкову множину. Ця крива збірна, а багаточлени, що описують складові кривої, натягнуті разом у вузлах, щоб формувати закінчену криву [1, 4, 5].

За умови вивчення основних параметрів синдрому ДВЗ упродовж вагітності собак ми мали наявні 4 вузли – виміри до вагітності, на 20-у, 40-у та 60-у добу. Отже, залежність показників від терміну вагітності буде описуватися кубічним багаточленом, який має вигляд:

$$f(x) = ax^3 + bx^2 + cx + d,$$

де x – термін вагітності, $f(x)$ – значення параметра.

Створюються дві матриці вихідних даних – термін дослідження (аргумент) і значення параметра (функція). Обов'язкова наявність 4-х значень. За допомогою матриць (4x4) вводяться формули розрахунків коефіцієнтів кубічного багаточлена. Програма розраховує їх автоматично. Окрім того, необхідно ввести параметри меж аргументу, які, ймовірно, будуть розраховуватись. Програма вираховує екстремуми (максимум та мінімум), тобто корені кубічного багаточлена. Згідно з отриманими даними, програма створює графіки – емпіричний і теоретичний, тобто сплайн-інтерпольований [4].

Для визначення математичних закономірностей змін основних параметрів, що є критеріями гемостазіопатії як синдрому ДВЗ, ми використали отримані дані лабораторних досліджень (табл. 1).

1. Динаміка показників критеріїв діагностики синдрому ДВЗ у різні періоди вагітності собак, $M \pm m$

Показник	Періоди вагітності			Контроль (n=30)
	I (n=15)	II (n=22)	III (n=15)	
Кількість тромбоцитів, Г/л	347 ± 85,3	198 ± 21,4*	132 ± 19,1***	293,4 ± 14,2
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	30,6 ± 5,8	46,8 ± 9,0***	58,1 ± 9,7**	17,3 ± 2,1
Концентрація фібриногену, г/л	2,0 ± 0,4	0,88 ± 0,15	1,2 ± 0,6	2,5 ± 0,4
РФМК – етаноловий тест	0,3 ± 0,12	0,89 ± 0,09***	0,77 ± 0,1***	0,15 ± 0,01
РФМК – фосфатний тест	1,32 ± 0,27*	3,27 ± 0,42***	2,96 ± 0,35***	0,5 ± 0,02
ПДФ, г/л	0,18 ± 0,032*	0,29 ± 0,026***	0,24 ± 0,04***	0,08 ± 0,02

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ відносно показників у контрольній групі.

Як видно з отриманих даних (табл. 1), кількість кров'яних пластинок упродовж вагітності дещо наростала в I період, а надалі рівномірно знижувалася.

Показник спонтанної агрегації тромбоцитів збільшувався лінійно.

Отже, тромбофілічний стан та передумови для тромбоутворення підтверджені. Водночас зниження кількості тромбоцитів до кінця вагітності характеризує тромбоцитопенію і визначає «споживання» цих формених елементів, що характерно для синдрому ДВЗ стадії коагулопатії споживання. Мають місце різноспрямовані зрушення – тромбофілічний стан на фоні тромбоцитопенії, що є патогномонічним для синдрому ДВЗ [8].

Рівень фібриногену у вагітних собак прогресивно знижується до завершення II періоду досліджень і дещо зростає до завершення вагітності, хоча залишається низьким ($p > 0,05$). Зниження концентрації фібриногену може бути пов'язане зі споживанням його у процесі внутрішньосудинного згортання крові, а також зі зміною його якості. За даними [12, 13], з прогресуванням вагітності збільшується вміст РФМК, що свідчить про наявність у крові тромбіну і слугує одним з критеріїв гіперкоагулемії [9, 19, 27, 28].

Концентрація РФМК послідовно зростає до завершення II періоду і дещо знижується до моменту настання пологів, хоча залишається достовірно високою.

Зважаючи на те, що РФМК утворюються внаслідок метаболізації фібриногену тромбіном [17, 18], зниження рівня фібриногену може відповідати заблокуванню його у РФМК, концентрація яких достовірно збільшується.

Іншим шляхом метаболізації фібриногену є розчинення його плазміном з формуванням у процесі фібринолізу ПДФ [13, 19, 28].

У наших дослідженнях рівень ПДФ динамічно зростає під час перебігу вагітності собак.

Отже, ми можемо стверджувати, що за перебігу вагітності зміни в системі гемостазу сук відповідають наявності гемостазіопатії як синдрому ДВЗ. Водночас ми не спостерігаємо яскраво виражених клінічних ознак, а також патологічних станів, що спричиняються гемостазіопатією. Тому можна припустити, що синдром таки є, і це доводить наявність його критеріїв діагностики (тромбоцитопенія, збільшення агрегаційної здатності тромбоцитів, гіпофібриногенемія, зростання беззаперечних маркерів ДВЗ – РФМК та ПДФ). Він перебуває в перехідній стадії – коагулопатії споживання, про що свідчать різноспрямовані зрушення в коагулограмі, доведені в наших попередніх дослідженнях [2, 8], а також має латентну форму. Такий статус гемостазу вагітної суки свідчить про стан нестійкої рівноваги, яка може бути зрушена будь-яким патогенним стимулом, що приведе до бурхливого розвитку клінічно вираженого синдрому ДВЗ.

Зважаючи на приховану небезпеку процесу, постає необхідність моніторингу основних показників синдрому ДВЗ.

Для визначення показників у проміжні періоди слугують рівняння залежності, виведені завдяки математичному аналізу одномірної сплайн-інтерполяції (табл. 2).

2. Рівняння інтерполяційного кубічного багаточлена

Параметри	n	Рівняння інтерполяційного кубічного багаточлена
Кількість тромбоцитів, Г/л	30	$f(x) = 0,007x^3 - 0,5x^2 + 11,2x + 293,4$
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	30	$f(x) = -3,2 \cdot 10^{-3}x^2 + 0,68x + 17,3$
Концентрація фібриногену, г/л	30	$f(x) = -0,006x^2 + 0,06x + 2,5$
Концентрація ПДФ, г/л	30	$f(x) = -0,0004x^2 - 0,002x + 0,08$
Концентрація РФМК (етаноловий тест), бали	30	$f(x) = 2,14 \cdot 10^{-5}x^3 + 1,57 \cdot 10^{-3}x^2 - 0,02x + 0,15$
Концентрація РФМК (фосфатний тест), бали	30	$f(x) = -7,8 \cdot 10^{-5}x^3 + 4,9 \cdot 10^{-3}x^2 - 0,06x + 0,5$

Виявлені залежності проілюстровані графіками сплайн-інтерполяції (рис. 1–6).

Згідно з отриманими розрахунками в динаміці досліджених показників під час вагітності визначаються два теоретичних екстремальних періоди: I – 4–12 доба, II – 48–56 доба. Перший період характеризується максимальним наростанням кількості тромбоцитів (12-а доба) та концентрації фібриногену (6-а доба), а також мінімальними значеннями продуктів метаболізму фібриногену – РФМК (4–7 доба) і ПДФ (1-а доба). Для II періоду притаманні найнижчі значення показників кількості тромбоцитів та концентрації фібриногену, а також найвищі значення концентрації ПДФ. Теоретичне значення цих параметрів може бути визначено за графіком або шляхом введення до рівняння багаточлена необхідного аргументу.

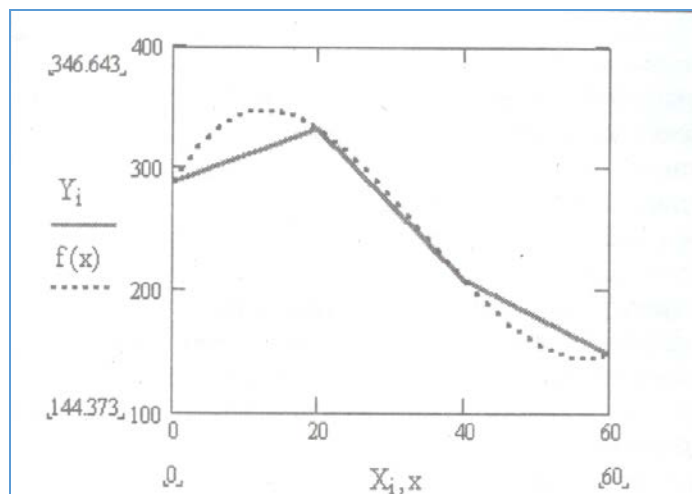


Рис. 1. Графік сплайн-інтерполяції динаміки кількості тромбоцитів (Y_i) під час вагітності, діб (X_i)

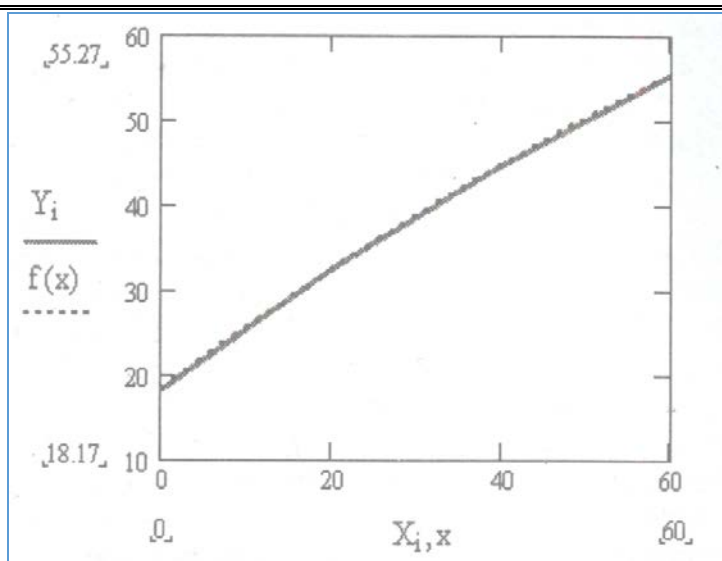


Рис. 2. Графік сплайн-інтерполяції динаміки спонтанної агрегації тромбоцитів (Y_i) під час вагітності, днів (X_i)

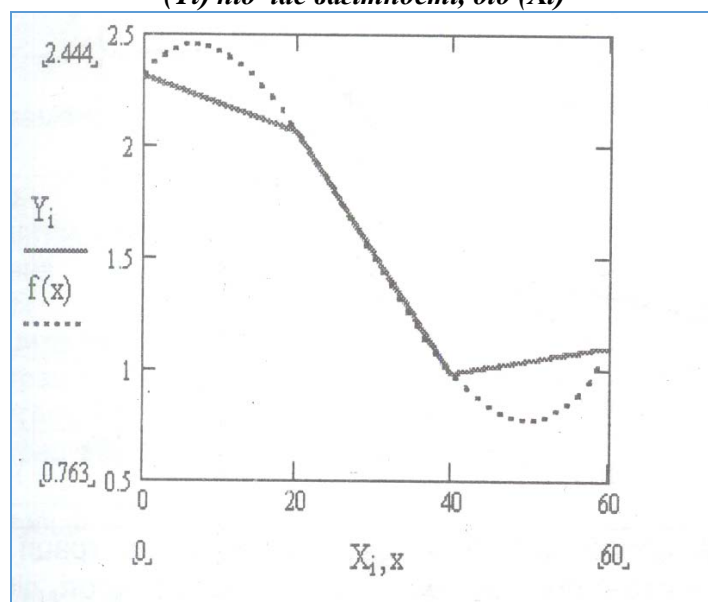


Рис. 3. Графік сплайн-інтерполяції динаміки рівня фібриногену (Y_i) під час вагітності, днів (X_i)

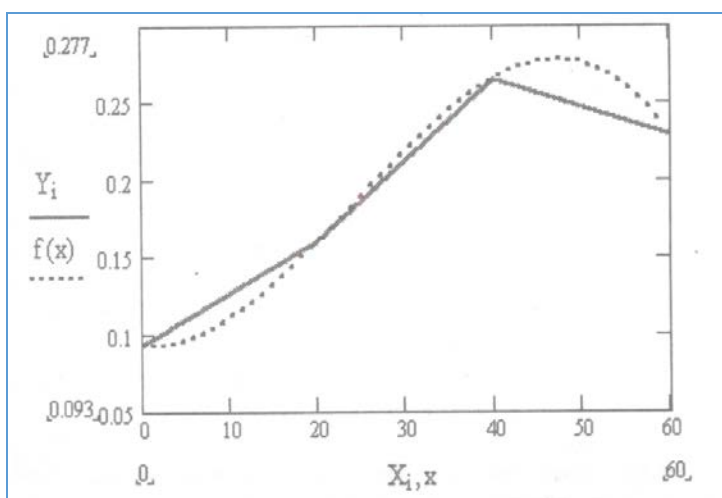


Рис. 4. Графік сплайн-інтерполяції динаміки концентрації ПДФ (Y_i) під час вагітності, днів (X_i)

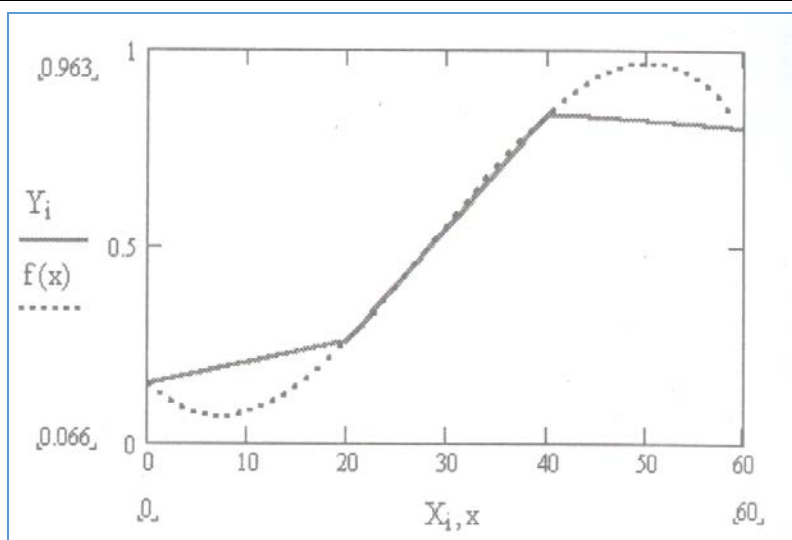


Рис. 5. Графік сплайн-інтерполяції динаміки концентрації РФМК у етаноловому тесті (Y_i) під час вагітності, діб (X_i)

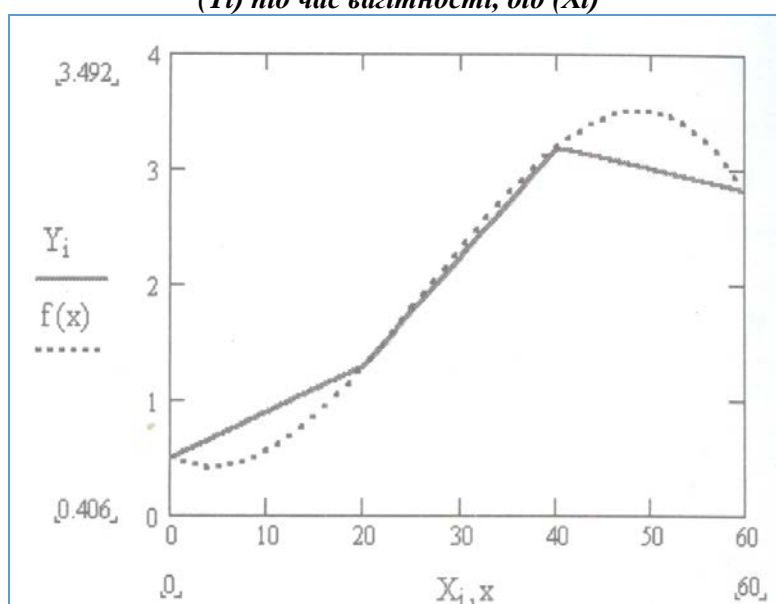


Рис. 6. Графік сплайн-інтерполяції динаміки концентрації РФМК у фосфатному тесті (Y_i) під час вагітності, діб (X_i)

Як видно з рис. 1–6, у вузлових точках вимірів емпіричний та інтерпольований графіки збігаються. З огляду на визначення, «вузли», що використовуються в одномірній сплайн-інтерполяції, – це ті значення, де індивідуальні багаточлени підганяються разом. На відміну від цього, в інших математичних методах «вузли» – місця нашпигування значень x [5].

Отже, використання сплайн-інтерполяційного аналізу для дослідження динаміки меж критеріїв діагностики синдрому ДВЗ у перебігу фізіологічної вагітності в собак дає змогу визначити теоретичні значення параметрів, що будуть імовірними за умови проведення досліджень між вузловими точками. Зважаючи на допустиму похибку експерименту, можна передбачити межі змін нормальних теоретичних параметрів. Вихід за ці межі може свідчити про розвиток прихованої патології. Беручи до уваги особливу небезпечність синдрому ДВЗ та його вторинний характер, своєчасне виявлення зрушень фізіологічно зумовлених параметрів дозволить розширити спектр діагностичного пошуку і вибачити причину, що привела до розладів з боку системи гемостазу і загрози розвитку гемостазіопатії.

Отримані в результаті сплайн-інтерполяції дані можуть бути використані для лінійного прогнозу – функції, що здатна передбачати дані, які перебувають поза існуючими.

Висновки

Зміни системи гемостазу за перебігу вагітності в собак якісно подібні за своїми характеристиками до показників тварин за перебігу синдрому ДВЗ крові. Зазначені зрушення є явищем фізіологічним, але наявність ДВЗ визначає стан нестабільного гомеостатичного балансу, який може бути порушений дією будь-якого стимулу як екзогенного, так і ендогенного походження. Основними та беззаперечними критеріями діагностики гемостазіопатії – синдрому ДВЗ є тромбоцитопенія споживання, збільшена агрегаційна здатність тромбоцитів, гіпофібриногенемія на фоні зростання рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібриногену/фібрину. Використання одномірного сплайн-інтерполяційного аналізу динамічних процесів системи гемостазу під час вагітності в сук дає змогу виявити ймовірні значення критеріїв діагностики синдрому ДВЗ у будь-який час перебігу вагітності. Визначення параметрів досягається шляхом використання рівнянь кубічного багаточлена, наведених у таблиці. Відхилення дослідних значень від прогнозованих, ураховуючи похибки експерименту, свідчить про можливий розвиток прихованої патології, що спричиняє зрушення у систем гемостазу і вказує на загрозу розвитку синдрому ДВЗ крові гострої форми перебігу.

Перспективи подальших досліджень. Система моніторингу і прогнозування з використанням математичного сплайн-інтерполяційного аналізу може бути використана для оцінки будь-яких динамічних змін кожних конкретних показників у динаміці фізіологічного процесу – нормальної вагітності тварин. Застосування цього аналізу для інших динамічних процесів з використанням іншої кількості вузлових вимірів також доступне. Рівняння залежності може виражатися багатоступеневим поліномом і відображати актуальні результати.

References

1. Volkov, Yu. S. (2016). Obshaya zadacha polinomialnoj splajn-interpolyacii. *Trudy Instituta Matematiki i Mekhaniki UrO RAN*, 22 (4), 114–125. doi: 10.21538/0134-4889-2016-22-4-114-125 [In Russian].
2. Dubova, O. A. (2003). Syndrom dyseminovanoho vnutrishnosudynnoho zhortannia krovі pry vahitnosti i pometri u sobak. *Extended abstract of candidate's thesis*. Natsionalnyi ahrarnyi universytet, Kyiv [In Ukrainian].
3. Dubova, O. A., Soroka, N. M., & Kalynovskyi, G. M. (2005). *Laboratorna diahnozyka nabutykh rozladv systemy hemostazu u sobak: navch. posibnyk*. Kyiv: NAU [In Ukrainian].
4. Itkin, V. Yu., & Kochueva, O. N. (2016). *Interpolyaciya i sglazhivanie dannyh v pakete MathLab: Uchebnoe posobie*. Moskva [In Russian].
5. Kotelina, N. O. (2016). Interpolyaciya s pomoshyu B-splajnovykh krivyh. *Vestnik Syktyvkerskogo Universiteta. Seriya 1. Matematika. Mehanika. Informatika*, (21), 3–8 [In Russian].
6. Yaretz, Yu. I., Novikova, I. A. (2014). *Laboratornye metody ocenki sistemy gemostaza: ucheb.-metod. posobie dlya studentov 4 kursa mediko-diaagnosticheskogo fakulteta med. vuzov*. Gomel: GomGMU [In Russian].
7. Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009). D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*, 113 (13), 2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
8. Asakura, H. (2014). Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *Journal of Intensive Care*, 2 (1). doi: 10.1186/2052-0492-2-20.
9. Bick, R. L. M. D., & Hoppensteadt, D. P. D. (n.d.). Disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology: Criteria for diagnosis and management. *Hematological Complications in Obstetrics, Pregnancy, and Gynecology*, 1–54. doi: 10.1017/cbo9780511526978.002.
10. Bick, R. L. (2000). Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 14 (5), 999–1044. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70169-6.
11. Boral, B. M., Williams, D. J., & Boral, L. I. (2016). Disseminated Intravascular Coagulation. *American Journal of Clinical Pathology*, 146 (6), 670–680. doi: 10.1093/ajcp/aqw195.
12. Dewan, F., Chowdhury, M. A., & Nessa, K. (2019). Thrombophilia in Pregnancy and Puerperium. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 18 (2), 178–183. doi: 10.3329/bjms.v18i2.40682.
13. Gaffney, P. J. (2006). Fibrin Degradation Products. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936 (1), 594–610. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03547.x.

14. Gando, S., Levi, M., & Toh, C.-H. (2016). Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers*, 2 (1). doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
15. Harper, P. L., Theakston, E., Ahmed, J., & Ockelford, P. (2007). D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Internal Medicine Journal*, 37 (9), 607–613. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01388.x.
16. Jonard, M., Ducloy-Bouthors, A. S., & Fourrier, F. (2016). Comparison of Two Diagnostic Scores of Disseminated Intravascular Coagulation in Pregnant Women Admitted to the ICU. *PLOS ONE*, 11 (11), e0166471. doi: 10.1371/journal.pone.0166471.
17. Koga, S. (2004). A novel molecular marker for thrombus formation and life prognosis—clinical usefulness of measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex (SF). *Rinsho Byori.*, 52 (4), 355–361.
18. Kogan, A., Filatov, V., & Kara, A. (2005). Determination of cross-linked fibrin degradation products using dd2-dd6 anti-d-dimer mab pair: a possible solution of d-dimer standard problem 10th congress of the european hematology association. *10th Congress of the European Hematology Association*. Stockholm, Sweden.
19. Nieuwenhuizen, W., & Medved, L. (2003). Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thrombosis and Haemostasis*, 89 (03), 409–419. doi: 10.1055/s-0037-1613368.
20. Montagnana, M., Franchi, M., Danese, E., Gotsch, F., & Guidi, G. (2010). Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetric and Gynecologic Disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36 (04), 404–418. doi: 10.1055/s-0030-1254049.
21. Ormsher, L., Simcox, L., Tower, C., & Greer, I. A. (2016). Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women's Health*, 12 (4), 433–441. doi: 10.1177/1745505716653702.
22. Barić Rafaj, R., Kuleš, J., Selanec, J., Vrkić, N., Zovko, V., Zupančić, M., Trampuš, B. A., Matijatko, V., Crnočaj, M., & Mrljak, V. (2013). Markers of Coagulation Activation, Endothelial Stimulation, and Inflammation in Dogs with Babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27 (5), 1172–1178. doi: 10.1111/jvim.12146.
23. Saraswat, A., Malhotra, J., Malhotra, N., & Bora, N. M. (2016). Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) and Thrombocytopenia in Pregnancy. *Principles of Critical Care in Obstetrics*, 259–268. doi: 10.1007/978-81-322-2692-5_24.
24. Stokol, T. (2019). Disseminated Intravascular Coagulation: Concepts, Challenges, and Conundrums. *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, 32 (10), 1–3. doi: 10.1016/j.asams.2019.10.001.
25. Taylor, F., Toh, C.-H., Hoots, K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 86 (11), 1327–1330. doi: 10.1055/s-0037-1616068.
26. Thachil, J., & Toh, C.-H. (2009). Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Reviews*, 23 (4), 167–176. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.002.
27. Yatsenko, T. A., Rybachuk, V. M., Yusova, O. I., Kharchenko, S. M., & Grinenko, T. V. (2016). Effect of fibrin degradation products on fibrinolytic process. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 88 (2), 16–24. doi: 10.15407/ubj88.02.016.
28. Zoia, A., Drigo, M., Simioni, P., Caldin, M., & Piek, C. J. (2017). Association between ascites and primary hyperfibrinolysis: A cohort study in 210 dogs. *The Veterinary Journal*, 223, 12–20. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.03.008.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2020 р.

Бібліографічний опис для цитування:

Дубова О. А., Картюк В. В., Дубовий А. А. Моніторинг та прогнозування динамічних змін системи гемостазу під час вагітності собак. *Вісник ПДАА*. 2020. № 1. С. 173–181.

© Дубова Оксана Анатоліївна, Картюк Василь Варфоломійович, Дубовий Анатолій Андрійович, 2020