

УДК 612.8.04:616.151.5

ОДНОКРАТНОЕ ДЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТРЕССОРОВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ В РАЗВИТИИ ДВС-СИНДРОМА У КРЫС

Киселёв В.И.^{1,2}, Шахматов И.И.^{1,2}, Вдовин В.М.^{1,2}, Лычева Н.А.^{1,2}, Алексеева О.В.¹, Бондарчук Ю.А.¹, Николаев В.Ю.^{1,2}

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН, г. Барнаул

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить закономерности в реагировании системы гемостаза на воздействие стрессоров различной природы при последовательном увеличении его длительности. В качестве стрессорных воздействий моделировались физическая нагрузка, гипотермия и гипертермия. В качестве объекта использовались крысы линии Wistar. Исследовались показатели сосудистотромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также активность антикоагулянтной и фибринолитической систем. Отмечено развитие однотипной стресс-реакции, не зависящей от природы раздражителя. В ответ на однократное кратковременное действие раздражителя наблюдается сочетанная активация агрегационной функции тромбоцитов, контактной фазы свертывания крови, а также противосвертывающей и фибринолитической систем. По мере увеличения длительности воздействия в кровотоке экспериментальных животных регистрировалось последовательное вовлечение в развитие ответной реакции всех компонентов системы гемостаза. К моменту окончания однократного максимального по длительности воздействия у экспериментальных животных отчетливо фиксировалась совокупность гемостазиологических признаков, характерных для начальной стадии развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома).

При рассмотрении физической нагрузки картина скрытого тромбиногенеза, впервые проявившаяся после четырехчасового воздействия, к окончанию восьмичасовой нагрузки приняла угрожающие размеры.

Аналогичная картина прогрессирующей тромбинемии наблюдается и при анализе действия гипотермии на гемостаз. Так, впервые зарегистрированные маркеры тромбиногенеза при 30 мин гипотермического воздействия к окончанию экспериментального воздействия элиминировали из кровотока в ходе процесса тромбообразования. Кроме того, состояние реологических свойств крови экспериментальных животных ухудшалось в виду выраженного падения фибринолитической активности плазмы крови.

При анализе гипертермии на гемостаз показан переход от манифестирующей тромбинемии при тепловом воздействии в течение 20 мин до картины, характерной для развившегося ДВС-синдрома, при 30 мин гипотермического воздействия.

Таким образом, исходя из результатов, полученных в ходе экспериментов и описанных в нашей статье, можно предположить, что стрессорные факторы при длительном воздействии вызывают последовательно нарастающие признаки развития дистресса со стороны системы гемостаза. Это проявляется в появлении, а затем и нарастании признаков тромбинемии на фоне угнетения фибринолитической активности плазмы крови и снижения концентрации антикоагулянтов. Обнаруженные результаты необходимо учитывать в ситуациях, сопровождающихся чрезмерно длительными стрессорными воздействиями. Гемостазиологическая картина наглядно демонстрирует ухудшение реологических свойств крови вплоть до развития ДВС-синдрома при увеличении длительности стрессового воздействия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, гемостаз, ДВС-синдром.

✉ Лычева Наталья Александровна, тел.: 8 (385-2) 24-04-74; 8-983-554-56-66; e-mail: kuzminan_86@mail.ru

Введение

Одной из актуальных проблем как патологической, так и нормальной физиологии является оценка ответной реакции организма, возникающей при длительном действии стрессорных факторов. При этом стрессирующее действие факторов может вызывать дизадаптивные ответные реакции со стороны организма при длительном воздействии [1, 2]. Ключевую роль в развитии ответной реакции организма играет адекватность работы сердечно-сосудистой системы, которая напрямую зависит от реологических свойств крови [3, 4].

Раскрытие закономерностей реагирования системы гемостаза на различные стрессорные воздействия по мере увеличения их длительности имеет существенное значение для разработки методов эффективного предупреждения и лечения различных проявлений внутрисосудистого свертывания крови (тромбозы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром)), влекущего за собой нарушения системного кровообращения, лидирующие в качестве причин смертности среди взрослого населения [5, 6]. Выявленные механизмы также могут быть использованы для профилактики развития осложнений и рациональной организации как трудовой деятельности отдельных групп населения «стрессовых» профессий, так и тренировочного процесса у спортсменов.

Цель исследования – установить закономерности в реагировании системы гемостаза на воздействие стрессоров различной природы при последовательном увеличении длительности их воздействия.

Материал и методы

В качестве объекта исследования были выбраны линейные крысы линии Wistar. Содержание животных отвечало Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, правилам GPL, международным рекомендациям Европейской конвенции по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте [7]. При проведении экспериментов соблюдались принципы гуманности, изложенные в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС).

В работе было исследовано состояние системы гемостаза при увеличении длительности воздействия таких стрессоров, как физическая нагрузка, гипо- и гипертермическое воздействие.

Физические нагрузки у крыс моделировались в виде навязанной ходьбы различной продолжительности со скоростью 6–8 м/мин [8]. В данную экспери-

ментальную серию вошли 4 группы животных. Первая группа подвергалась навязанной ходьбе в течение 0,5 ч ($n = 10$), вторая – 2 ч ($n = 10$), третья – 4 ч ($n = 18$) и четвертая – 8 ч ($n = 8$). Забор крови у крыс экспериментальных групп осуществлялся сразу после извлечения из тредбана.

Гипотермическое воздействие моделировалось путем помещения животных, находящихся в индивидуальных клетках, в емкости с водой на глубину 4,5 см при температуре воды +5 °С, воздуха +7 °С [9]. В данную экспериментальную серию вошли 4 группы крыс. Первая группа подвергалась гипотермическому воздействию в течение 20 мин ($n = 10$), вторая – 30 мин ($n = 13$), третья – 40 мин ($n = 23$) и четвертая – 55 мин ($n = 13$). Забор крови у животных экспериментальных групп осуществлялся сразу после извлечения из охлаждающей камеры.

Гипертермическое воздействие моделировалось путем помещения крыс, находящихся в индивидуальных клетках, в воздушный термостат при температуре +45 °С [10]. В данную экспериментальную серию вошли 3 группы животных. Первая группа подвергалась гипертермическому воздействию в течение 10 мин ($n = 15$), вторая – 20 мин ($n = 15$), третья – 30 мин ($n = 15$). Забор крови у крыс экспериментальных групп осуществлялся сразу после извлечения из термостата.

В качестве контроля выступали интактные животные, находившиеся на свободном рационе ($n = 70$).

У всех крыс исследовались показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, а также антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы с помощью наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия) [11]. Анализ показателей периферической крови производился при помощи гематологического анализатора Drew-3 (США).

Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение и m – ошибка среднего, в скобках показан прирост показателя в процентах. Статистический анализ выполнен с применением непараметрических методов (U -критерий Манна–Уитни) на персональном компьютере с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что по мере увеличения времени **двигательного воздействия** в кровотоке животных наблюдается последова-

тельное ухудшение реологических свойств крови и развитие ДВС-синдрома.

Таблица 1

Динамика изменений со стороны системы гемостаза, зарегистрированных в ходе возрастающих по продолжительности однократных физических нагрузок				
Показатель	Опыт 1 (30 мин) (n = 10)	Опыт 2 (2 ч) (n = 10)	Опыт 3 (4 ч) (n = 18)	Опыт 4 (8 ч) (n = 8 [†])
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	470,0 ± 62,5 (Δ - 40%)	701,7 ± 22,0	707,6 ± 32,0	850,0 ± 27,4 (Δ + 10%)
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	22,2 ± 1,8	10,5 ± 0,8 (Δ - 48%)	13,9 ± 0,9 (Δ - 36%)	9,0 ± 0,6 (Δ - 55%)
Силиконовое время, с	249,0 ± 18,4	237,0 ± 12,9	202,1 ± 15,5	162,1 ± 16,0 (Δ - 27%)
АПТВ, с	24,2 ± 0,8 (Δ + 11%)	16,7 ± 0,3 (Δ - 25%)	18,9 ± 0,6 (Δ - 14%)	20,0 ± 0,4 (Δ - 9%)
Протромбиновое время, с	14,4 ± 0,3	13,2 ± 0,3	12,7 ± 0,5 (Δ - 9%)	12,4 ± 0,4 (Δ - 9%)
Тромбиновое время, с	23,8 ± 0,3 (Δ - 16%)	30,3 ± 1,4	37,3 ± 1,8 (Δ + 32%)	19,0 ± 0,5 (Δ - 23%)
РФМК, мг/100 мл	3,2 ± 0,2	3,2 ± 0,2	5,8 ± 1,5 (Δ + 75%)	7,8 ± 1,8 (Δ + 136%)
Фибриноген, г/л	1,88 ± 0,12	1,90 ± 0,10	1,69 ± 0,08	0,65 ± 0,13 (Δ - 64%)
Антитромбин III, %	107,7 ± 1,3 (Δ + 10%)	82,9 ± 5,1 (Δ - 15%)	79,5 ± 3,3 (Δ - 20%)	64,6 ± 3,3 (Δ - 34%)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	251,5 ± 23,4 (Δ - 25%)	458,0 ± 21,3 (Δ + 37%)	479,0 ± 36,5 (Δ + 44%)	775,0 ± 71,6 (Δ + 133%)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: *p* – уровень статистической значимости различий признаков контрольной и опытных групп; *n* – количество особей в группе; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

[†] Из 10 крыс, подвергавшихся однократной 8-часовой физической нагрузке, 2 особи погибли.

Показано, что тридцатиминутная принудительная ходьба незначительно активировала контактную фазу свертывания и более выраженно – противосвертывающую и фибринолитическую активность плазмы крови. Таким образом, регистрировалась типичная гемостазиологическая реакция на эустресс.

Двухчасовая физическая нагрузка приводила к появлению неблагоприятных сдвигов в отдельных звеньях гемостаза. Активировался тромбоцитарный и плазменный гемостаз, снижался уровень антитромбина III, значительно угнеталась фибринолитическая активность. Данный факт может быть расценен как начальный этап формирования патологической реакции системы гемостаза (или «дистресса») на увеличившийся по длительности воздействия раздражитель.

При четырехчасовой нагрузке помимо описанных выше изменений впервые зафиксирован рост растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Совокупность целого ряда признаков тромбозогенеза позволяет предположить наличие первых признаков ДВС-синдрома.

По истечении 8 ч воздействия отчетливо регистрировались гемостазиологические признаки, характерные для тромбинемии. Картина скрытого тромбозогенеза, впервые проявившаяся после четырехчасо-

вого воздействия, к окончанию восьмичасовой нагрузки приняла угрожающие размеры.

Из табл. 2 видно, что по мере увеличения времени гипотермического воздействия в кровотоке животных наблюдаются разнонаправленные изменения со стороны системы гемостаза. Так, зарегистрировано увеличение прироста количества тромбоцитов по мере увеличения времени экспериментального воздействия. Исключение составляет группа, где гипотермическое воздействие длилось 40 мин. При оценке агрегационных свойств кровяных пластинок в ходе последовательного увеличения длительности гипотермии отмечались разнонаправленные изменения. При кратковременном гипотермическом воздействии наблюдался гипоагрегационный сдвиг, при дальнейшем снижении ректальной температуры регистрировалось резкое увеличение агрегационных свойств тромбоцитов экспериментальных животных с последующей их стабилизацией при достижении самой глубокой степени гипотермии. Активность контактной фазы плазменного гемостаза возрастала только при начальной степени гипотермии. Напротив, внутренний путь гемокоагуляции демонстрировал развитие гипокоагуляционных сдвигов при достижении конечных (терминальных) степеней гипотермии.

Как следует из таблицы, внешний путь активации плазменного гемостаза был более чувствителен к кратковременному действию гипотермии. Так, именно

в эту стадию наблюдался самый значительный прирост

Таблица 2

Динамика изменений со стороны системы гемостаза, зарегистрированных в ходе возрастающих по продолжительности воздействий гипотермии				
Показатель (прирост)	Опыт (20 мин) (n = 10)	Опыт (30 мин) (n = 13)	Опыт (40 мин) (n = 23)	Опыт (55 мин) (n = 13)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	559,5 [516,5÷599,2] (Δ + 5%)	588,0 [548,0÷641,0] (Δ + 15%)	572,0 [552,5÷638,0]	643,0 [596,0÷691,0] (Δ + 16%)
Агрегация, отн.ед	3,1 [2,6÷4,1] (Δ - 46%)	56,0 [33,6÷74,1] (Δ + 835%)	47,7 [31,6÷72,7] (Δ + 851%)	4,5 [2,5÷7,5]
Силиконовое время, с	215,0 [210,5÷243,0] (Δ + 176%)	136,0 [130÷155]	137,0 [109,0÷157,5]	150,5 [120,7÷180,7]
АПТВ, с	20,0 [19,4÷22,9]	17,4 [16,3÷26,2]	19,0 [17,3÷23,5] (Δ + 172%)	20,7 [18,5÷21] (Δ + 80%)
Протромбиновое время, с	32,8 [27,4÷36,6] (Δ + 45%)	25,3 [23,3÷28,3]	27,1 [24,7÷28] (Δ + 16%)	26,8 [25,6÷29,1] (Δ + 16%)
Тромбиновое время, с	46,8 [43,9÷48,8] (Δ + 61%)	40,6 [24,7÷49,2]	42,9 [29,3÷47,7]	46,1 [34,6÷55,0]
РФМК, мг/ 100 мл	3,0 [3,0÷3,0]	3,5 [3,5÷4] (Δ + 50%)	4,5 [4,5÷5,6] (Δ + 80%)	3,5 [3,0÷4,2]
Фибриноген, г/л	2,2 [1,7÷2,3]	2,1 [1,9÷2,2]	2,4 [2,1÷2,7]	2,8 [2,4÷3,4] (Δ + 30%)
ВПФМ, г	2,2 [2,1÷2,3]	2 [1,6÷2,1] (Δ - 20%)	1,7 [1,5÷1,8]	2,0 [1,8÷2,7]
Антитромбин III, %	86,0 [74,3÷92,2]	70,0 [47,3÷109,0] (Δ - 30%)	90,9 [79,2÷126,3]	77,2 [72,3÷78,7] (Δ - 65%)
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	215,5 [180,0÷247,0] (Δ - 38%)	1248,0 [1212÷1248] (Δ + 223%)	1248,0 [560,0÷1286,5] (Δ + 279%)	1689,0 [1689,0÷1734,0] (Δ + 377%)

показателя, отражающий развитие гипокоагуляции, в опытной группе относительно контроля. По мере увеличения длительности воздействия показатель сначала приходил в норму, а затем (при 40-минутном охлаждении) гипокоагуляционный сдвиг возобновлялся и оставался на этом же неизменном уровне при максимально длительном переохлаждении.

Тромбиновое время, характеризующее конечный этап свертывания, также оказалось более чувствительно к кратковременному действию гипотермии, что характеризовалось развитием гипокоагуляции. При дальнейшем охлаждении изменений этого показателя зарегистрировано не было.

Развитие тромбинемии отмечалось в группе с 30-минутным охлаждением, что указывало на последовательное нарастание негативных гемореологических сдвигов. Максимальный прирост РФМК наблюдался в группе, длительность гипотермии в которой составила 40 мин. Кроме того, в этой группе фиксировалось укорочение времени самосборки РФМК. При дальнейшем охлаждении (группа с 55-минутным переохлаждением) повышенная концентрация маркеров тромбинемии по-прежнему сохранялась, однако с меньшим приростом данного показателя и без изменения времени полимеризации.

Концентрация фибриногена значимо возрастала только в группе максимальной длительности гипотермии.

Снижение концентрации антитромбина III наблюдалось при 30- и 55-минутном переохлаждении. Кроме того, концентрация данного антикоагулянта уменьшалась по мере увеличения длительности воздействия.

Активность фибринолитической системы зависела от длительности гипотермического воздействия. Это выражалось в значительной активации фибринолиза при начальной степени гипотермии, которая в дальнейшем последовательно снижалась по мере увеличения длительности воздействия.

По мере увеличения продолжительности **гипертермического воздействия** (табл. 3) со стороны тромбоцитарного гемостаза отмечалось последовательное увеличение агрегационной активности тромбоцитов при достоверном снижении их количества.

Со стороны начальных этапов свертывания крови также фиксировалось нарастание контактной активации по мере увеличения длительности гипертермии. Прогрессирующая гиперкоагуляция регистрировалась (начиная с 20-й мин гипертермического воздействия) и на конечном этапе свертывания крови.

Концентрация РФМК, являющихся маркерами тромбинемии, нарастает при 30-минутном экспериментальном воздействии, уровень фибриногена имеет тенденцию к повышению, однако по мере увеличения длительности действия гипертермии достоверных изме-

нений концентрации фибриногена зафиксировано не было. После 20 мин гипертермического воздействия происходит снижение активности антикоагулянтной системы крови. Действие гипертермии приводит к угнетению активности фибринолитической системы.

Таблица 3

Динамика изменений со стороны системы гемостаза, зарегистрированных в ходе возрастающих по продолжительности воздействий гипертермии			
Показатель	Опыт 1 (10 мин) (n = 15)	Опыт 2 (20 мин) (n = 15)	Опыт 3 (30 мин) (n = 15)
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	493,1 ± 24,8 (Δ - 6%)	494,0 ± 30,1 (Δ - 9%)	483,1 ± 42,0 (Δ - 11%)
Агрегация, отн.ед	23,8 ± 2,0 (Δ - 21%)	45,8 ± 5,1 (Δ + 34%)	49,8 ± 7,5 (Δ + 55%)
Силиконовое время, с	247,9 ± 25,0 (Δ - 11%)	176,3 ± 26,8 (Δ - 35%)	181,9 ± 20,0 (Δ - 32%)
АПТВ, с	15,1 ± 0,8 (Δ - 8%)	10,3 ± 1,9 (Δ - 36%)	14,3 ± 1,8 (Δ - 13%)
Протромбиновое время, с	21,7 ± 1,7	20,4 ± 2,7 (Δ - 8%)	22,4 ± 2,0 (Δ + 6%)
Тромбиновое время, с	34,4 ± 3,4 (Δ + 17%)	24,9 ± 2,1 (Δ - 17%)	27,9 ± 3,1 (Δ - 12%)
ВПФМ, г	53,5 ± 3,6	52,4 ± 5,6 (Δ - 14%)	56,5 ± 7,3
РФМК, мг/100 мл	3,0 ± 0,0	6,6 ± 1,3 (Δ + 120%)	4,3 ± 2,8
Фибриноген, г/л	3,3 ± 0,4 (Δ + 22%)	3,3 ± 0,5 (Δ + 22%)	2,7 ± 0,2
Антитромбин III, %	92,5 ± 3,8	90,9 ± 4,6 (Δ - 8%)	103,6 ± 5,9
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин	717,5 ± 28,7 (Δ + 30%)	736,3 ± 30,7 (Δ + 36%)	834,6 ± 16,6 (Δ + 47%)

По мере увеличения длительности экспериментального воздействия активность ее последовательно снижается.

Обсуждение

Картина скрытого тромбиногенеза, впервые проявившаяся после четырехчасового воздействия (при рассмотрении физической нагрузки), к окончанию восьмичасовой нагрузки приняла угрожающие размеры.

Аналогичная картина прогрессирующей тромбинемии наблюдается и при анализе действия гипотермии на гемостаз. Так, маркеры тромбиногенеза, впервые зарегистрированные в группе с 30-минутным охлаждением, к окончанию экспериментального воздействия элиминировали из кровотока в ходе процесса тромбообразования. Кроме того, реологические свойства крови экспериментальных животных ухудшались в виду выраженного падения фибринолитической активности плазмы крови.

При анализе влияния гипертермии на гемостаз показан переход от манифестирующей тромбинемии при тепловом воздействии в течение 20 мин до картины,

характерной для развившегося ДВС-синдрома, регистрируемой при получасовом воздействии.

Таким образом, к моменту окончания максимального по длительности однократного воздействия, вне зависимости от природы стрессирующего фактора, у экспериментальных животных отчетливо регистрировалась совокупность гемостазиологических признаков, характерных для состояния претромботической готовности. Полученные данные укладываются в концепцию о развитии при передозировании нагрузок стадии истощения компенсаторных систем организма [12, 13].

По мере увеличения продолжительности стрессирующего воздействия гемостазиологическая картина становится все более угрожающей. Данный факт может быть расценен как проявление постепенного перехода ответной реакции со стороны системы гемостаза из рамок эустресса в дистресс. Развивающаяся последовательно картина дистресса приводит к усилению степени активации свертывания крови, в процесс последовательно вовлекаются как начальный, так и конечный этапы гемокоагуляции, к активации свертывания по внутреннему пути присоединяется

и внешний механизм. Снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности еще больше усугубляет картину, что в конечном счете приводит к появлению в кровотоке РФМК. Все эти данные в совокупности позволяют предположить факт тромбинемии и угрозу развития ДВС-синдрома у экспериментальных животных.

Развитие клинической картины тромбинемии и признаков диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови может служить подтверждением развития дистресса у экспериментальных животных и является специфическим проявлением поломки адаптивных механизмов в системе гемостаза.

Заключение

Увеличение продолжительности воздействия стрессора приводит к росту активации свертывания крови. В процесс последовательно вовлекаются как начальный, так и конечный этапы гемокоагуляции, регистрируется гиперкоагуляция по внутреннему, а затем и по внешнему пути. Активность антикоагулянтной и фибринолитической систем при этом последовательно снижается. При наиболее длительных воздействиях у животных регистрируется тромбинемия и угроза развития ДВС-синдрома.

Литература

1. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патолог. физиология и эксперим. терапия. 2000. № 2. С. 24–31.
2. Kannan Y., Neuroendocrine-immune network in stress // The

Laboratory Mouse. New York: Academic Press., 2004. P. 301–309.

3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
4. Von Känel R., Kudielka D., Preckel et al, Opposite effect of negative and positive affect on stress procoagulant reactivity // *Physiol. Behav.* 2005. V. 86, № 1–2. P. 61–68.
5. Момот А.П., Мамаев А.Н. Диагностика и терапия ДВС-синдрома // *Гемостазиология.* 2011. № 1. С. 11–26.
6. Imhof A., Koenig W., Exercise and thrombosis // *Cardiol. Clin.* 2001. V. 19, № 3. P. 389–400.
7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg: Council of Europe, 1986. 51 p.
8. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
9. Северина Т.Г., Кубарко А.П. Влияние острой иммерсионной гипотермии на температуру тела и активность лизосомальных ферментов печени устойчивых и неустойчивых к холоду крыс // *Мед. журн.* 2009. № 2. С. 112–115.
10. Боженкова М.В. Морфофункциональные изменения слюнных желез белых крыс в условиях воздействия высокой внешней температуры (экспериментальное исследование): дис. ... канд. мед. наук. Смоленск, 2008. 182 с.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008. 292 с.
12. Куликов В.П., Киселев В.И. Потребность в двигательной активности: Физиология. Валеология. Реабилитология. Новосибирск, 1998. 150 с.
13. Kawano T.A., Aoki N., Homori M. et al. Mental stress and physical exercise increase platelet-dependent thrombin generation // *Heart Vessels.* 2000. V. 15, № 6. P. 280–288.

Поступила в редакцию 01.11.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

Киселев Валерий Иванович – член-корреспондент РАН, кафедра нормальной физиологии АГМУ; НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (г. Барнаул).

Шахматов Игорь Ильич – профессор, кафедра нормальной физиологии АГМУ; НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (г. Барнаул).

Вдовин Вячеслав Михайлович – канд. мед. наук, кафедра нормальной физиологии АГМУ; НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (г. Барнаул).

Лычева Наталья Александровна (✉) – преподаватель, кафедра нормальной физиологии АГМУ; НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (г. Барнаул).

Алексеева Ольга Васильевна – канд. мед. наук, кафедра нормальной физиологии АГМУ (г. Барнаул).

Бондарчук Юлия Алексеевна – канд. мед. наук, кафедра нормальной физиологии АГМУ (г. Барнаул).

Николаев Владимир Юрьевич – аспирант кафедры нормальной физиологии АГМУ; НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (г. Барнаул).

✉ Лычева Наталья Александровна, тел.: 8 (385-2) 24-04-74; 8-983-554-56-66; e-mail: kuzminan_86@mail.ru

A SINGLE LONG-TERM EFFECT OF STRESSORS VARIOUS-TERM NATURE OF THE DEVELOPMENT OF DIC-SYNDROME IN RATS

Kiselev V.I.^{1,2}, Shakhmatov I.I.^{1,2}, Vdovin V.M.^{1,2}, Lycheva N.A.^{1,2}, Alekseeva O.V.¹, Bondarchuk Yu.A.¹, Nikolaev V.Yu.^{1,2}

¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

² Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the mechanism of the hemostasis system response to the stressors of various nature at successively increasing duration of exposure to stress. Physical exertion, hypothermia and hyperthermia were simulated as stress influences. Wistar type of rats was used as the object of the research. The data of vascular-thrombocyte and coagulative hemostasis as well as anticoagulative and fibrinolytic system activity were investigated. One-type reaction independent of irritant nature was observed during the investigation. As a response to a single short-term exposure to an irritant the combined activation of aggregative platelet function, contact phase of blood coagulation as well as anticoagulative and fibrinolytic system is registered. As the exposure was prolonged successive involvement of all the hemostasis system components into reciprocal response was registered in the bloodstream of the experimental animals. By the end of a single peak term exposure the totality of hemostasis features characteristic of the initial stage of DIC-syndrome was markedly registered in experimental animals.

When considering physical exertion it can be concluded that latent thrombin genesis firstly appeared after four hours of exposure increased dramatically by the end of eight hours stress. Similar picture of progressing thrombinemia is observed when analyzing the effect of hypothermia on hemostasis. Thus firstly registered after 30 minutes of hypothermia exposure the markers of thrombin genesis were eliminated from the blood stream in the process of thrombi formation by the end of the experimental exposure. Furthermore the rheological properties of blood in experimental animals were impaired as a result of a marked decrease of blood plasma fibrinolytic activity. When analyzing the effect of hyperthermia on hemostasis the manifested thrombinemia (at thermal exposure for 20 minutes) was shown to change to the picture characteristic of developed DIC-syndrome after 30 minutes of hypothermal exposure.

Thus, on the basis of the results obtained during the experiments and described in this article, it can be assumed that the stress factors with prolonged exposure causing successively increasing signs of distress on the part of the hemostatic system. At increased exposure the signs of distress of the hemostasis system are successively increasing. It is manifested in the appearance and then augmenting of thrombinemia signs on the background of oppression of blood plasma fibrinolytic activity and reducing the anticoagulants concentration. It is necessary to consider the obtained results in situations accompanied by stress influence. Hemostasis picture demonstrates the impairment of the rheological properties of blood up to the development of DIC-syndrome at increased duration of exposure to stress.

KEY WORDS: stress, hemostasis, DIC-syndrome.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 131–138

References

1. Pshennikova M.G. Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i ego rol' v patologii [The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in the pathology]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya – Pathological Physiology and Experimental Therapy*, 2000. no. 2, pp. 24–31 (in Russian).
2. Kannan Y. *Neuroendocrine-immune network in stress*. The Laboratory Mouse. New York, Academic Press., 2004. P. 301–309.
3. Kuznik B.I. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii* [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease]. Chita, Ekspress-izdatel'stvo Publ., 2010. 832 p. (in Russian).
4. Von Känel R., Kudielka D., Preckel et al. Opposite effect of negative and positive affect on stress procoagulant reactivity. *Physiol. Behav.*, 2005, vol. 86, no. 1–2, pp. 61–68.
5. Momot A.P., Mamaev A.N. Diagnostika i terapiya DVS-sindroma [Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation]. *Gemostaziologiya*, 2011, no. 1,

- pp. 11–26 (in Russian).
6. Imhof A., Koenig W. Exercise and thrombosis. *Cardiol. Clin.*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 389–400.
 7. *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes*. Strasburg, Council of Europe, 1986. 51 p.
 8. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam* [Adaptation to stress and physical stress]. Moscow, Meditsina Publ., 1988. 256 p. (in Russian).
 9. Severina T.G., Kubarko A.P. Vliyaniye ostroy immersionnoy gipotermii na temperaturu tela i aktivnost' lizosomal'nykh fermentov pecheni ustoychivyykh i neustoychivyykh k kholodu krysa [Effect of acute immersion hypothermia on body temperature and activity of lysosomal enzymes of the liver of stable and unstable cold rats]. *Meditsinskiy zhurnal*, 2009, no. 2, pp. 112–115 (in Russian).
 10. Bozhenkova M.V. *Morfofunktional'nye izmeneniya slyunnykh zhelez belykh krysa v usloviyakh vozdeystviya vysokoy vneshney temperatury (eksperimental'noe issledovanie)*: Dis. kand. med. nauk. [Morphological and functional changes in the salivary glands of white rats in conditions of high ambient temperature. Diss. cand. med. sci.]. Smolensk, 2008. 182 p. (in Russian).
 11. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza* [Diagnosis and treatment of hemostatic disorders controlled]. Moscow, N'yudimed-AO Publ., 2008. 292 p. (in Russian).
 12. Kulikov V.P., Kiselev V.I. *Potrebnost' v dvigatel'noy aktivnosti: Fiziologiya. Valeologiya. Reabilitologiya* [Need for motor activity: Physiology. Valueology. Rehabilitology]. Novosibirsk, 1998. 150 p. (in Russian).
 13. Kawano T.A., Aoki N., Homori M. et al. Mental stress and physical exercise increase platelet-dependent thrombin generation. *Heart Vessels*, 2000, vol. 15, no. 6, pp. 280–288.

Kiselev Valeriy I., Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Shakhmatov Igor' I., Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Vdovin Vyacheslav M., Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Lycheva Natal'ya A. (✉), Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

Alekseeva Ol'ga V., Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Bondarchuk Yuliya A., Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation.

Nikolaev Vladimir Yu., Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation; Institute of Physiology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Lycheva Natal'ya A.**, Ph. +7 (385-2) 24-04-74; +7-983-554-56-66; e-mail: kuzminan_86@mail.ru