

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕССЕ

В.К. МКРТЧЯН, Л.Г. ТАТЕВОСЯН

*Армянская сельскохозяйственная академия, кафедра физиологии, патофизиологии и радиобиологии, 375009, Ереван*

*Стресс - гиперкоагуляция - гипогепаринемия - гемостаз - иммобилизация*

Изучение состояния гемостаза при стрессе имеет важное общебиологическое и клиническое значение. Известно, что стресс-реакция сопровождается изменениями со стороны многих функциональных систем организма и реализуется на молекулярно-клеточном уровне. Установлена основная роль нейрогуморальных факторов в генезе стресса [1, 3, 4, 10, 11]. Так, показано, что при стрессе имеет место дегрануляция разной степени, разрушение тучных клеток и высвобождение гепарина, гистамина и других физиологически активных веществ, создаются благоприятные условия для реализации действия вазоактивных аминов, имеющих защитно-приспособительное значение. Из данных литературы известно, что при стрессах свертывающая и антисвертывающая системы крови подвергаются изменениям, однако сведения о состоянии отдельных звеньев этой сложной системы относительно скудны и противоречивы. В частности, неоднозначны данные по коагуляционным показателям и уровню гепарина при развитии стресс-реакции [2, 8, 9]. Эти изменения требуют уточнения и объяснения. В этой связи представляется важным изучение антикоагулянтной активности гепарина и некоторых показателей коагуляционных свойств крови при остром стрессе на разных стадиях его развития в зависимости от продолжительности действия стрессора.

**Материал и методика.** Эксперименты проводили на 15 половозрелых беспородных белых мышах и 10 беспородных крысах массой 25-30 г и 150-170 г соответственно и на 15 озерных лягушках. Животные находились в одинаковых условиях кормления и содержания.

У белых мышей и крыс иммобилизационный стресс вызывали по общепринятой классической модели, одновременно сопровождающейся эмоциональным и физическим стрессом; у лягушек болевой стресс вызывали электротоком, накладывая электроды на передние, затем на задние лапки и вдоль туловища в условиях иммобилизации.

Состояние гемостаза у контрольных и подопытных животных изучали по методике Федоровой [5], включающей определение следующих показателей: содержание свободного гепарина в плазме крови по методу Сирмаи, времени свертывания крови по методу Ли Уайта и Милони параллельно, содержание фибриногена и тест-тромбин (активность тромбина, для чего к цитратной крови добавляли тромбин, создавая его избыток).

В условиях стресса эксперименты были поставлены в нескольких сериях. В первой и второй сериях мышей и крыс иммобилизовали в течение 1,5 и 2,5 ч, после чего после 1,5- и 2,5-часовой иммобилизации брали кровь для исследования. В третьей серии мышей и крыс иммобилизовали 2,5 ч, затем освобождали от иммобилизации и через 2,5 ч после обычных условий содержания вновь исследовали кровь. У лягушек кровь исследовали в норме и через 20 и 40 мин после нанесения боли.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что содержание гепарина, коагуляционные показатели крови у мышей, крыс и лягушек имеют видовую особенность как в норме, так и в зависимости от динамики воздействия стресс-фактора (табл. 1).

Иммобилизация мышей и крыс в течение первых полутора часов вызывала у животных сильное беспокойство, одышку, цианоз и стремление освободиться от фиксации, причем мыши оказались более чувствительными к иммобилизационному стрессу, чем крысы. Сразу после этого в показателях гемостаза определялись несколько противоречивые данные, выражающиеся у белых мышей в значительном удлинении времени свертывания крови и выраженном уменьшении содержания свободного гепарина на фоне практически неизменного содержания фибриногена и активности тромбина плазмы крови. У крыс через 1,5 часа после иммобилизации коагуляционные свойства крови подверглись незначительным изменениям, в то время как содержание гепарина в плазме крови снизилось в 2 раза по сравнению с таковыми у контрольных животных. Отмечался также несколько измененный процесс фибринолиза.

Анализируя полученные данные, можно предположить, что в начальной стадии стресс-реакции (1,5 часа) нейрогуморальные механизмы, в том числе адренкортикотропный гормон (АКТГ), адреналин, гепарин и другие регулирующие факторы еще не окончательно стабилизировались для формирования и установления нового уровня регулирования функций организма, в том числе гемостаза, и находятся в процессе перестройки.

Таблица 1. Показатели гемостаза у лабораторных животных при экспериментальном стрессе (средние данные)

| Показатели крови         | Мыши, n=15 |                           |          |            | Крысы, n=10 |                           |         |            | Лягушки, n=15 |                           |          |
|--------------------------|------------|---------------------------|----------|------------|-------------|---------------------------|---------|------------|---------------|---------------------------|----------|
|                          | Конт-роль  | Иммобилизацион. стресс, ч |          |            | Конт-роль   | Иммобилизацион. стресс, ч |         |            | Конт-роль     | Болевой стресс, через мин |          |
|                          |            | 1,5                       | 2,5      | через 2,5ч |             | 1,5                       | 2,5     | через 2,5ч |               | 20                        | 40       |
| Гепарин, сек             | 10,0       | -30,0                     | -13,0    | 6,0        | 5,0         | 2,5                       | 2,0     | 4,0        | 3,0           | -30,0                     | -20,0    |
| Время свертывания крови  | 5,0 мин    | 8,0 мин                   | 17,0 сек | 35,0 сек   | 4,0 мин     | 3,5 мин                   | 2,0 мин | 2,5 мин    | 18,0 сек      | 10,0 сек                  | 12,0 сек |
| Фибриноген, мг %         | 110,0      | 100,0                     | 280,0    | 200,0      | 220,0       | 200,0                     | 300,0   | 320,0      | -             | -                         | -        |
| Активность тромбина, сек | 40,0       | 50,0                      | 7,0      | 9,0        | 9,0         | 10,0                      | 6,0     | 5,8        | -             | -                         | -        |

Более длительная иммобилизация подопытных животных в течение 2,5 ч была преодолена относительно спокойнее, несмотря на продолжающиеся одышку и беспокойство. Сразу после 2,5-часового стресса показатели коагуляционной и антикоагуляционной системы отличались от таковых при 1,5-часовом стрессе. Так, у мышей коагуляция крови наступала быстро, в течение 17 сек., в то время как у крыс только через 2,0 мин после 2,5-часового стресса. При этом наблюдалось повышение количества фибриногена и

активности тромбина, по сравнению с контрольными показателями, при сохранении низкого уровня гепарина. Определено, что при 2,5-часовом стрессе в механизме гиперкоагуляции существенное значение имеет увеличение образования прокоагулянтов и угнетение антикоагулянтной системы крови. Отмечается гипогепаринемия.

В следующей серии экспериментов исследования гемостаза у белых мышей и крыс были проведены через 2,5 ч после освобождения животных от 2,5-часовой иммобилизации. В этих условиях гиперкоагуляция продолжалась с незначительными сдвигами в показателях прокоагулянтов, однако с значительным увеличением содержания гепарина в плазме крови по сравнению с таковыми при 1,5- и 2,5-часовом стрессах, приближаясь к уровню физиологических значений для мышей и крыс. Повышение уровня гепарина на фоне гиперкоагуляции через 2,5 ч после стресса рассматривается нами как защитно-приспособительная реакция организма, направленная на восстановление стабильности гемостатических свойств и повышение резистентности организма в экстремальных условиях. Аналогичные данные о гепарине как факторе неспецифической резистентности организма получены другими исследователями [6, 7].

Эксперименты, проведенные на интактных лягушках, показали, что содержание гепарина в крови у них колебалось в пределах 2,5-3 сек., а время свертывания крови в пределах 18-20 сек. Из данных таблицы видно, что болевой стресс вызывает укорочение времени свертывания крови до 10 и 12 сек. Болевой стресс у лягушек вызывает значительное снижение содержания гепарина, приводящее к выраженной гипогепаринемии.

На основании полученных данных можно предположить, что иммобилизационный и болевой стрессы сопровождается гиперкоагуляцией и гипогепаринемией как у мышей и крыс, так и у лягушек. Представляется возможным, что при боли, как и при других видах стресса повышается активность симпатoadренальной системы и выделяющийся адреналин связывается с гепарином, образуя комплекс гепарин-адреналин, в связи с чем гепарина обнаруживается в крови мало.

Резюмируя полученные нами данные, можно прийти к заключению о том, что при иммобилизационном и болевом стрессах существенно повышаются коагуляционные свойства крови со снижением антикоагуляционной активности.

Гиперкоагуляция и гипогепаринемия являются характерными проявлениями острого стресса. При 1,5- и 2,5-часовом стрессах гиперкоагуляция приводит к нарушению гемостаза и возможному усилению тромбообразования, однако спустя несколько часов после воздействия стрессора наблюдается гипергепаринемия, рассматриваемая нами как защитно-приспособительный механизм, необходимый для поддержания гемостаза, как в описанном стрессовом режиме, так и в экстремальных условиях.

Сравнительные исследования выявили, что уровень гепарина у всех исследованных животных и продолжительность действия нейрогуморальных механизмов имеют выраженную видовую особенность как в норме, так

и при стрессах.

Определение содержания эндогенного гепарина может иметь важное диагностическое значение для выявления различных стадий стресс-реакции и для суждения о состоянии гемостаза и резистентности организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Виру А.А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки, 155, Л., 1981.
2. Вопросы нейрогуморальной регуляции процесса свертывания крови в норме и в патологии (Сборник), 171, Чита, 1971.
3. Горизонтов П.Д. Стресс. В кн.: Гомеостаз, 428-458, М., 1976.
4. Григорян М.С., Татевосян Л.Г., Маркарян Н.В. Биолог. журн. Армении, 39, 8, 723, 1986.
5. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования, 104, 109, М., 1975.
6. Лукашин Б.П. В кн.: Мат-лы VII Всероссийского симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации", 390, М., 1994.
7. Маркарян Н.В., Татевосян Л.Г. В кн.: VIII Международный симпозиум "Эколого-физиологические проблемы адаптации", 242, М., 1998.
8. Маркосян А.А. В кн.: Гепарин, физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение, 378, Л., 1969.
9. Петрова Т.Р. В кн.: Гепарин в клинике сердечно-сосудистых заболеваний, 184, Краснодар, 1979.
10. Dallman M.F., Jones M.T. Endocrinology, 3, 1367, 1973.
11. Selye H. Stress without distress, Toronto, 1974.

Поступила 20.XI.2001