

# НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ СТРЕССА ПРИРОДНЫМИ ЦЕОЛИТАМИ

*Е.Г. Никулина*

*Ханты-Мансийская государственная медицинская академия,  
г. Ханты-Мансийск*

В экспериментах на белых крысах изучено влияние природных цеолитов VII минералогической группы на последствия тромбинемии, вызываемой стресс-воздействиями. Показано, что дополнительное введение цеолитов в рацион ограничивает гемокоагуляционные сдвиги и прирост содержания маркеров тромбинемии в условиях стресса.

*Ключевые слова: тромбин, тромбинемия, рацион, цеолиты, стресс.*

## **Введение**

Стресс – генерализованная неспецифическая реакция организма, возникающая под действием различных факторов возмущающего характера (холод, физическая нагрузка, эмоциональное воздействие и др.), различной силы и длительности [10].

Одним из механизмов реализации и поддержания патохимических и патофизиологических реакций в условиях стресса является активация системы регуляции агрегатного состояния крови, вызываемая различными причинами и приводящая к образованию сериновой протеазы – тромбина. Последний, как известно, вызывает коагуляционные превращения фибриногена, активирует более ранние этапы плазмокоагуляции, фибринолиз, систему комплемента, антикоагуляционное звено, тромбоциты и изменяет реологию крови. В последние годы оценка реологических свойств крови и ее компонентов приобретают все большее значение для научно-исследовательской и клинической практики. [1, 2, 7].

Широкое распространение патологических состояний, вызываемых реакцией напряжения [2] и проявляющихся тромбгеморрагическими осложнениями, требует поиска новых средств направленного воздействия на гемостаз.

Независимо от причины, обуславливающей ускорение постоянно протекающего внутрисосудистого свертывания, основным разрешающим фактором служит избыточное образование тромбина – сериновой протеазы, вызывающей коагуляционные превращения фибриногена, активацию клеток крови и прокоагулянтов [5, 6].

Усилия гемостазиологов до настоящего времени в большей степени были направлены на борьбу с последствиями усиленного тромбогенеза – в клинической практике широко используются различные формы гепарина, обладающие прямым антикоагулянтным эффектом, и ингибиторы синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания [8].

В исследованиях, проведенных за последние десятилетия, показана возможность снижения угрозы тромбообразования с помощью неспецифических воздействий, в частности, антиоксидантами из группы витаминов [3]. Профилактическое использование антиоксидантов ограничивает предельное ускорение постоянно протекающего свертывания крови до рамок ДВС-синдрома в условиях эксперимента и клиники.

Тромбинемия индуцирует гуморальный ответ эндокринных структур, способствуя изменению содержания в кровотоке гормонов стрессорного ряда. Таким образом, тромбинемии следует рассматривать в качестве универсального стресс-реализующего фактора, ограничением которого можно изменить реакции организма на стресс-воздействия.

Перспективными соединениями для использования в таких целях могут служить естественные природные цеолиты VII минералогической группы, обладающие рядом положительных биологических эффектов [3, 4].

Целью наших исследований явилось изучение влияния природных цеолитов на коагуляционный потенциал при тромбинемии, вызываемой стресс-воздействиями.

## **Материалы и методы**

Эксперименты проводились на половозрелых самцах беспородных крыс массой 220–400 г. Животные содержались на полноценном рационе с оптимальным соотношением белков, липидов и углеводов, в составе суточных порций, которого, вводили природные цеолиты в виде порошка в дозе 0,25 г/кг массы тела. Дозы цеолитов были рассчитаны, исходя из рекомендаций для человека, и не являлись токсичными. Интактные и контрольные животные получали диету без добавок. Пробы крови отбирали из яремной вены. Экзогенную тромбинемии моделировали введением в яремную вену раствора тромбина. В день эксперимента контрольной и опытной группам в ярем-

ную вену вводили тромбин («Технология – стандарт») в дозе 0,167 NIH ед./кг массы, который предварительно растворяли в 0,85 %-ном растворе NaCl. Крысам интактной группы вводили соответствующий объем физиологического раствора. Пробы крови забирали через 0,5 и 1 ч после воздействия. Эвтаназию осуществляли путем декапитации под эфирным наркозом.

Эндогенную тромбинемии моделировали комбинированным стрессом, вызываемым физической нагрузкой («свободное плавание» в течение 30 минут) и холодовым фактором (температура воды +15 °С). Пробы крови отбирали из яремной вены до воздействия, а также спустя 0,1, 1, 3, 6 часов после проведения комбинированного стресса.

Ишемию создавали пережатием магистрального сосуда в течение 4 минут. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 и, в ряде случаев, гепарином. Отбор проб, их последующая обработка, в том числе получение бедной тромбоцитами плазмы, соответствовали требованиям, принятым для коагулологических исследований.

Для оценки состояния плазмокоагуляции определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена, антитромбина – III и растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ).

## Результаты исследований и их обсуждение

Введение тромбина контрольным животным уже через 0,5 ч привело к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС): снижение ПТИ, удлинение АЧТВ и ТВ, гипофибриногенемия (рис. 1), тромбоцитопения потребления, прирост содержания активированных форм тромбоцитов и тромбоцитарных агрегатов. Через 1 ч признаки запредельной активации тромбоцитов и коагулопатии потребления ослаб-

лялись, но не достигали показателей интактной группы.

У животных, получавших цеолиты, интенсивность развития ДВС крови была выражена в заметно меньшей степени, чем в контроле (ослабление коагулопатии, тромбоцитопении, прироста активированных клеточных форм). На этом фоне возросла толерантность животных к введению тромбина и увеличилась скорость нормализации показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза.

При экзогенной тромбинемии через 0,1 ч после воздействия у животных контрольной группы наблюдалась существенная интенсификация тромбиногенеза, проявляющаяся ускорением непрерывно протекающего свертывания крови на уровне ДВС I–II стадии. На 135 % выросла концентрация РКМФ, заметно укоротилось тромбиновое время – на 23 %, увеличилась концентрация фибриногена (43 %), что может быть связано с уменьшением объема циркулирующей плазмы. Одновременно произошло интенсивное потребление антитромбина-III и удлинение АЧТВ (рис. 2). Последнее, на наш взгляд, объясняется ускоренным потреблением факторов внутреннего пути активации протромбиназы в ответ на развивающуюся катехоламинемиию.

К 1 ч в еще большей степени выросло содержание маркеров тромбинемии (РКМФ), фибриногена, произошло удлинение тромбинового времени (рис. 3) в согласовании с приростом содержания антитромбина-III. Время образования фибринового сгустка в тесте АЧТВ существенно укоротилось, но не достигло показателей интактного контроля. Схожие результаты обнаружили к 3 ч после воздействия. Лишь к 6 часу нормальных значений достигли показатели тромбинового времени, а содержание фибриногена и РКМФ превышало исходную норму.

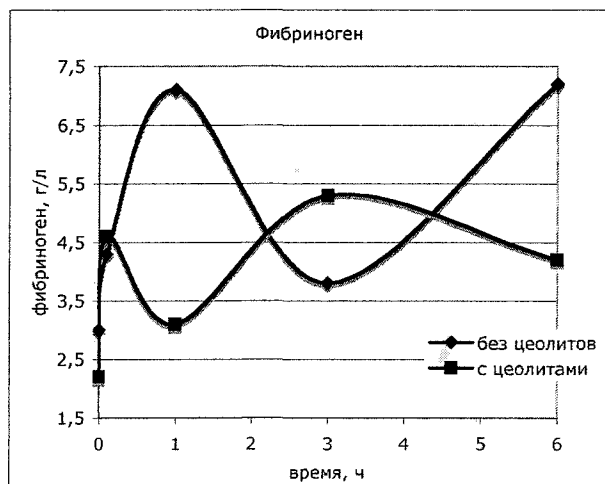


Рис. 1. Изменения содержания фибриногена у животных, получавших и не получавших природные цеолиты, в различные сроки после введения тромбина

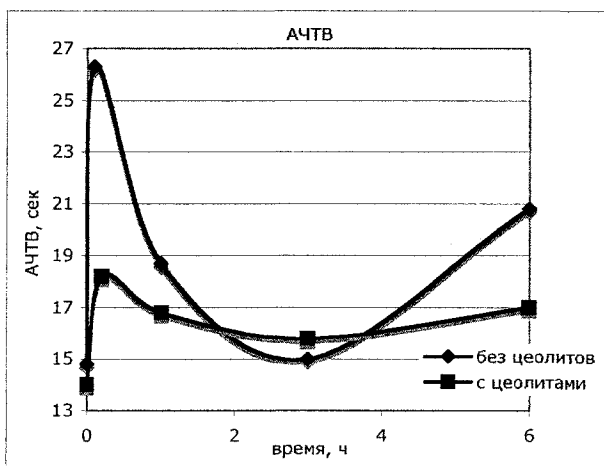


Рис. 2. Динамика изменения содержания АЧТВ у животных, получавших и не получавших природные цеолиты, в различные сроки после комбинированного («холодового-водоплавающего») стресса

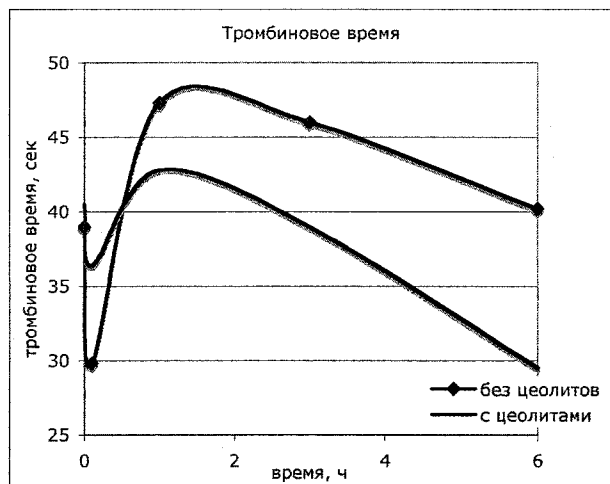


Рис. 3. Динамика изменения содержания тромбинового времени у животных, получавших и не получавших природные цеолиты, в различные сроки после комбинированного («холодогового-водоплавающего») стресса

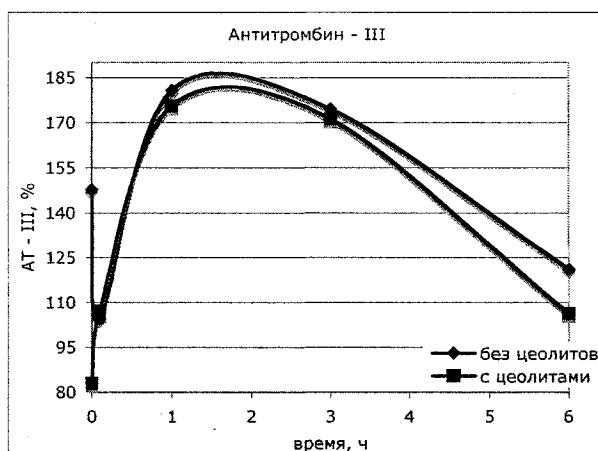


Рис. 4. Динамика изменения содержания АТ-III у животных, получавших и не получавших природные цеолиты, в различные сроки после комбинированного («холодогового-водоплавающего») стресса

Таблица

Показатели	Интактный контроль	Контроль с ишемией	Интактные цеолиты	Цеолиты с ишемией
Количество Тц	1004,8 ± 9,6	1241,3 ± 26,3	1006,7 ± 4,3	1047,9 ± 14,3
Дискоциты, %	54,5 ± 1,7	34,3 ± 1,8	58,0 ± 0,7	46,6 ± 0,5
Активированные формы, %	45,5 ± 1,7	65,7 ± 1,8	42,0 ± 0,7	53,4 ± 0,5
Малые агрегаты (на общее число клеток)	1,8 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,7 ± 0,2
Большие агрегаты (на общее число клеток)	0,1 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,6 ± 0,2
РКМФ, мг/100 мл	3,0 ± 0,1	10,0 ± 2,0	3,0 ± 0,1	4,5 ± 0,7
ТВ, с	19,7 ± 0,6	52,1 ± 2,2	22,0 ± 1,0	31,5 ± 0,6
АТ-III, %	148,3 ± 0,9	160,3 ± 1,4	146,7 ± 0,4	153,2 ± 0,7
ТПВ, с	16,2 ± 0,3	11,7 ± 0,3	16,1 ± 0,3	14,5 ± 0,3

Оценивая в целом динамику отдельных показателей, отметим следующее: стресс-воздействие в течение всего наблюдаемого времени вызвало у животных, не получавших цеолиты, стойкий прирост содержания фибриногена и РКМФ, «волнообразное» изменение показателей клоттинговых тестов (АЧТВ и тромбинового времени) и уровня антитромбина-III.

У животных, получавших цеолиты, последствия стресс-воздействия были выражены в гораздо меньшей степени. Через 0,1 ч уровень РКМФ не превышал контрольные значения, что наблюдалось и в течение всего эксперимента. Содержание фибриногена незначительно возросло к 0,1 ч, однако в последующем его прироста не наблюдалось. АЧТВ к 0,1 ч увеличилось лишь на 30 %, а в дальнейшем не отличалось от показателей контроля. Тромбиновое время к 0,1 ч незначительно укоротилось (на 9,6%), а в последующем возвратилось к показателям нормы, и лишь к 6 ч вновь снизилось.

В отличие от контрольных животных, содержание

антитромбина-III постепенно возрастало (рис. 4) и возвращалось к норме к 6 ч, т. е. эндогенная тромбинемия не приводила к значительному потреблению данного антикоагулянта, что свидетельствует (как и показатель РКМФ) о меньшей интенсивности тромбогенеза.

Ишемия, создаваемая пережатием магистрального сосуда, привела у контрольных животных к приросту количества тромбоцитов и их активации: содержание дискоцитов снизилось на 37 %. Наблюдались и другие признаки развивающегося ДВС-синдрома: укорочение тромбопластинного времени, существенное удлинение тромбинового времени, прирост антитромбиновой активности и РКМФ.

У животных, получавших цеолиты, перечисленные сдвиги были выражены достоверно в меньшей степени (см. таблицу). Это подтверждает результаты предыдущих экспериментов, свидетельствующих о том, что изучаемые цеолиты позитивно изменяют толерантность животных к тромбинемии.

## Заключение

Анализируя результаты исследований, мы пришли к убеждению, что цеолиты обладают свойствами, обеспечивающими повышение защитного ответа на действие эндогенных факторов, способных трансфертировать стрессовую ситуацию в реакцию защитного характера и реализовать комплекс адаптивных механизмов.

Результаты настоящего исследования подтверждают полученные ранее в нашей лаборатории данные о том, что природные цеолиты оказывают протективное влияние на биохимический и клеточный компоненты гемостаза в условиях диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Дополнительное введение природных цеолитов повышает толерантность животных к эндогенной тромбинемии, что проявляется ограничением вызываемых гемокоагуляционных сдвигов и сокращением периода их нормализации, т. е. реализуется за счет изменения коагуляционного потенциала.

## Литература

1. Алексеев, Н.А. Геморрагические диатезы и тромбофилии: руководство для врачей / Н.А. Алексеев. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 608 с.
2. Баркаган, З.С. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома /

З.С. Баркаган, А.П. Момот // Вестник гематологии. – 2005. – Т. 1, № 2. – С. 5–14.

3. Гагаро, М.А. Влияние цеолитов на гемостаз лабораторных крыс / М.А. Гагаро, В.Г. Соловьев // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. – № 1. – С. 36–37.

4. Гагаро, М.А. Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при активации свертывания крови: дис. ... канд. биол. наук / М.А. Гагаро. – Тюмень, 2007. – С. 138.

5. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань, 2000.

6. Кузник, Б.И. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник // Чита, 2004. – 330 с.

7. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. – Томск: Изд-во ТГУ, 1980. – 313 с.

8. Предложения по унификации методов исследования системы гемостаза / Г.Н. Детенкина, И.М. Дынкина, Ж.Н. Тюрин и др. // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 140–143.

9. Пшеникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшеникова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2001. – № 1. – С. 26–23.

10. Селье, Г. На уровне целого организма / Г. Селье. – М.: Наука, 1972. – 24 с.

Поступила в редакцию 23 апреля 2010 г.