

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ОДНОКРАТНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ИММОБИЛИЗАЦИИ НА РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

И.И. Шахматов

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет  
Минздравоохранения» [standart@ab.ru](mailto:standart@ab.ru); [iish59@yandex.ru](mailto:iish59@yandex.ru),  
Алтайский филиал ГУ НИИ физиологии СО РАМН

На 175 крысах линии Wistar установлено, что как однократная физическая нагрузка (от 30 мин. до 8 час.), так и иммобилизация (от 20 мин. до 7 дн.), обладают активирующим влиянием на гемостаз. При этом кратковременные воздействия сопровождаются содружественной активацией свертывающей и фибринолитической систем на фоне увеличения антикоагулянтных свойств плазмы крови (совокупность гемостатических признаков, характерных для эустресса). Показано, что по мере увеличения продолжительности однократного воздействия гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза нарастают, антикоагулянтные резервы истощаются, а фибринолитическая активность в экспериментах с физической нагрузкой падает. Кроме того, в обоих случаях при максимальной продолжительности воздействия появляются признаки тромбинемии. Такая совокупность признаков характерна для развития претромботического состояния (проявление дистресса, «срыва адаптации»).

Ключевые слова: физическая нагрузка, иммобилизация, гемостаз, адаптация.

## SINGLE PHYSICAL EXERCISES AND IMMOBILIZATION OF DIFFERENT DURATION IMPACT HAEMOSTATIC SYSTEM REACTIONS

I.I. Shakhmatov

Altai State Medical University [standart@ab.ru](mailto:standart@ab.ru),  
Altai branch of the Research Institute of Physiology, Siberian branch of the Russian  
Academy of Medical Sciences [iish59@yandex.ru](mailto:iish59@yandex.ru)

Both single physical exercise (from 30 min to 8 hours) and immobilization (from 20 min to 20 days) activate haemostasis in 175 Wistar rats. Short exposures are accompanied with a consensual activation of coagulation and fibrinolytic systems both with augmentation of anticoagulant properties of blood plasma (the combination of haemostatic characteristic typical for eustress). We showed that hypercoagulable changes in haemostatic system increased, anticoagulant reserves and fibrinolytic activity decreased after the time augmentation of physical exercises. Moreover, the signs of thrombinemia were detected after the maximal period of exposures to the physical exercises and immobilization. Such

combination of haemostatic characteristics is typical for prethrombotic state (distress, adaptation failure).

**Key words:** physical exercises, immobilization, haemostasis, adaptation.

### **Введение**

Физическая нагрузка является одним из наиболее распространенных физиологических стрессоров, с которыми организм человека неизбежно встречается в повседневной жизнедеятельности. Под ее воздействием происходит естественная стимуляция функций и систем организма, обеспечивающих его устойчивость к самым различным факторам окружающей среды [1; 7]. Однако крайние проявления физической активности (от выраженных по силе и длительности физических нагрузок до полной иммобилизации) могут выступать уже в роли раздражителей, вызывающих реакцию дистресса. Между тем, как показали исследования в области гемостазиологии последних лет, различные стрессорные воздействия способны смещать гемостатический потенциал крови [3; 5; 9] вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [8; 10]. При этом представление о направленности и выраженности реакций со стороны системы гемостаза при изменении параметров физического воздействия сформировано недостаточно полно.

### **Цель работы**

Изучение состояния системы гемостаза в ответ на однократное стрессорное воздействие физической нагрузки и иммобилизации различной продолжительности.

### **Материал и методы исследования**

Исследования были выполнены на 175 разнополых крысах линии Wistar.

Однократная физическая нагрузка различной продолжительности моделировалось в виде навязанной ходьбы в тредбане со скоростью 6-8 м/мин в течение 30 минут, 2, 4 и 8 часов соответственно (первые 4 экспериментальные группы).

Воздействие однократной иммобилизации различной продолжительности (20 минут, 3, 24 часа и 7 суток) у следующих 4 экспериментальных групп животных моделировалось путем их помещения в специально изготовленные индивидуальные пеналы из органического стекла, ограничивающие подвижность животных, снабженные поилками и кормушками.

Сразу по окончании воздействия, после предварительной наркотизации животных Тиопенталом натрия из расчета 0,2 мл/100 г массы путем его внутрибрюшинного введения кровь для исследования забиралась из печеночного синуса. Контролем служили показатели гемостаза, полученные у контрольной группы крыс (n=70). Оценка показателей гемостаза производилась с помощью методик, позволяющих исследовать состояние тромбоцитарного гемостаза, внутренний и внешний путь активации коагуляционного гемостаза, конечный этап образования фибринового сгустка, состояние антикоагулянтного звена, а также фибринолитической системы [2; 4]. Все параметры системы гемостаза оценивались с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Использование крыс в экспериментах

осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивами-86/609/ЕЕС [6].

Статистическая обработка проводилась с учетом распределения признаков в группах с использованием критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения применяли t-критерий Стьюдента для неравных дис-

персий или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде  $X \pm m$ , где  $X$  — среднее арифметическое в выборочной совокупности,  $m$  — стандартная ошибка средней арифметической.

### Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ результатов, зарегистрированных в ходе экспериментов

Таблица 1

#### Динамика изменений со стороны системы гемостаза, зарегистрированных в ходе возрастающих по продолжительности однократных физических нагрузок ( $X \pm m$ )

Методы исследования	Контроль (n=70)	Опыт 1 (30 мин) (n=10)	Опыт 2 (2 часа) (n=10)	Опыт 3 (4 часа) (n=18)	Опыт 4 (8 часов) (n=10†)	$P_{01-04}$
Тромбоциты, $10^9/л$	772,1±23,9	470,0±62,5	701,7±22,0	707,6±32,0	850,0±27,4	<0,001
	$P_{к-о}$	<0,001	<0,05	>0,05	<0,01	
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	21,7±0,5*	22,2±1,8	10,5±0,8	13,9±0,9	9,0±0,6	<0,001
	$P_{к-о}$	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	
Силиконовое время, с	220,4±5,7*	249,0±18,4*	237,0±12,9	202,1±15,5*	162,1±16,0	<0,001
	$P_{к-о}$	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	
Каолиновое время, с	84,1±2,2*	110,5±4,4	82,4±4,9*	94,9±5,4	74,0±4,8	<0,001
	$P_{к-о}$	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	
ИДКА, %	60,7±1,2*	54,1±3,0	65,1±1,5	57,1±3,9	52,8±3,0	>0,05
	$P_{к-о}$	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	
АПТВ, с	21,8±0,4	24,2±0,8	16,7±0,3*	18,9±0,6*	20,0±0,4	<0,001
	$P_{к-о}$	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	
Протромбиновое время, с	13,9±0,2*	14,4±0,3	13,2±0,3*	12,7±0,5	12,4±0,4	<0,001
	$P_{к-о}$	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	
Тромбиновое время, с	28,1±0,7*	23,8±0,3*	30,3±1,4	37,3±1,8*	19,0±0,5*	<0,001
	$P_{к-о}$	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	
Эхитоксовое время, с	22,7±0,5	16,2±0,7*	15,9±0,4	23,8±0,7	16,3±0,6*	>0,05
	$P_{к-о}$	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	
РФМК, мг%	3,3±0,1*	3,2±0,2*	3,2±0,2*	5,8±1,5*	7,8±1,8*	<0,02
	$P_{к-о}$	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	
Содержание фибриногена, г/л	1,77±0,07*	1,88±0,12*	1,90±0,10	1,69±0,08	0,65±0,13*	<0,001
	$P_{к-о}$	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	
АРП, %	103,0±1,9	126,4±5,0	113,0±4,1*	104,0±5,3	73,5±1,9	<0,001
	$P_{к-о}$	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	
Антитромбин III, %	97,3±1,4	107,7±1,3	82,9±5,1	79,5±3,3	64,6±3,3	<0,001
	$P_{к-о}$	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	
Спонтанный зуглобулиновый фибринолиз, мин.	332,1±14,0*	251,5±23,4	458,0±21,3	479,0±36,5	775,0±71,6	<0,001
	$P_{к-о}$	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: \* — обозначены признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению; † — из 10 крыс, подвергавшихся однократной 8-часовой физической нагрузке, 2 особи в ходе данного эксперимента погибли;  $P_{к-о}$  — уровень статистической значимости различий признаков контрольной и опытных групп;  $P_{01-04}$  — уровень статистической значимости различий признаков первой и четвертой опытных групп; n — количество особей в группе.

с **физической нагрузкой** различной продолжительности, выявил существенные отличия в реакциях системы гемостаза в ответ на увеличивающееся по времени действие раздражителя (табл. 1). Так, по мере увеличения продолжительности воздействия агрегационная активность тромбоцитов последовательно повышалась, начиная от нормального уровня на тридцатой минуте и достигая максимума к окончанию восьмичасового воздействия.

Со стороны показателей, характеризующих состояние контактной фазы гемокоагуляции (силиконовое и каолиновое время свертывания, индекс диапазона контактной активации (ИДКА)) было обнаружено их последовательное укорочение, что говорило о нарастании гиперкоагуляционных сдвигов на начальных этапах свертывания крови.

Показатели, характеризующие общий (активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ)) и внешний (протромбиновое время) пути активации свертывания, также последовательно смещались в сторону гиперкоагуляции.

Тесты, оценивающие состояние конечного этапа свертывания (тромбиновое и, в особенности, эхитоксовое время, не реагирующее на уровень гепарина в плазме крови и оценивающее способность к самосборке всех фракций фибрина) содружественно регистрировали нарастание гиперкоагуляционных сдвигов при максимальной продолжительности воздействия. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), появление которых в кровотоке подтверждает наличие тромбинемии, начиная с четырехчасового воз-

действия достоверно превышали исходный уровень, достигая максимума при восьмичасовой однократной нагрузке. При этом со стороны фибриногена отмечалась обратная динамика, т.к. его содержание достоверно снижалось к восьмому часу воздействия.

Содружественное изменение обоих показателей, максимально выраженное к восьмому часу эксперимента, подтверждает факт внутрисосудистого тромбиногенеза, ведущего к образованию РФМК в плазме крови и, как следствие, активному потреблению фибриногена.

Со стороны противосвертывающей системы крови увеличение антикоагулянтной активности, регистрируемое при менее длительном воздействии, сменялось достоверным ее снижением к истечению восьмого часа.

Оценка в динамике скорости лизиса эуглобулинового сгустка также выявляла первичную активацию в ответ на кратковременную нагрузку, которая впоследствии сменялась всенарастающим угнетением фибринолитической активности.

Изучение реакции системы гемостаза в ответ на увеличивающееся по продолжительности **иммобилизационное воздействие** выявляло на протяжении семидневных наблюдений существенную динамику в изменении целого ряда показателей (табл. 2).

Так, агрегационная активность тромбоцитов, повышенная на начальных этапах иммобилизации (отражение психоэмоционального стрессорного воздействия), при более длительном воздействии сменялась стойким угнетением процесса.

**Динамика изменений со стороны системы гемостаза, зарегистрированных в ходе  
возрастающего по продолжительности однократного иммобилизационного  
воздействия ( $X \pm m$ )**

Методы исследования	Контроль (n=70)	Опыт 1 (20 мин) (n=11)	Опыт 2 (3 часа) (n=13)	Опыт 3 (24 часа) (n=12)	Опыт 4 (7 дней) (n=21)	$P_{01-04}$
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	21,7±0,5*	12,8±0,4 <0,001	21,5±1,4 >0,05	34,0±4,0 <0,002	32,4±3,4* <0,01	<0,001
Силиконовое время, с	220,4±5,7*	188,9±10,5 <0,05	174,8±11,4 <0,002	161,8±16,5* <0,001	134,5±15,4 <0,001	<0,01
Каолиновое время, с	84,1±2,2*	77,5±2,9 >0,05	81,9±2,0 >0,05	85,0±2,6 >0,05	62,8±4,5 <0,001	<0,01
ИДКА, %	60,7±1,2*	58,2±1,9 >0,05	51,3±2,6 <0,01	43,9±3,4 <0,001	44,5±4,3 <0,001	<0,01
АПТВ, с	21,8±0,4	22,9±0,6 >0,05	20,5±0,7 >0,05	16,1±0,3 <0,001	22,2±0,9 >0,05	>0,05
Протромбиновое время, с	13,9±0,2*	12,5±0,3 <0,01	13,9±0,2* >0,05	13,8±0,4 >0,05	14,1±0,5* >0,05	<0,01
Тромбиновое время, с	28,1±0,7*	34,9±1,3 <0,001	26,7±1,3* >0,05	32,7±1,6 <0,02	23,1±0,7 <0,001	<0,001
Эхитоксовое время, с	22,7±0,5	26,7±1,6 <0,05	24,8±1,3 >0,05	25,1±1,1 >0,05	29,0±1,4 <0,001	>0,05
РФМК, мг%	3,3±0,1*	3,5±0,4* >0,05	3,3±0,3* >0,05	3,1±0,1* >0,05	11,4±2,3* <0,001	<0,01
Содержание фибриногена, г/л	1,77±0,07*	2,55±0,20 <0,001	1,97±0,16 >0,05	2,50±0,28* <0,01	1,43±0,10 <0,05	<0,001
АРП, %	103,0±1,9	110,5±2,6 <0,05	103,2±0,9 >0,05	113,3±6,5* >0,05	82,4±2,6 <0,001	<0,001
Антитромбин III, %	97,3±1,4	89,6±7,9 >0,05	77,3±2,6 <0,001	86,5±5,2 <0,05	74,0±1,0* <0,001	>0,05
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин.	332,1±14,0*	216,8±20,6 <0,001	255,1±32,2 <0,05	242,5±24,4 <0,02	236,4±15,7* <0,001	>0,05

*Примечание: \* — признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению; † — из 21 крысы, подвергавшейся однократной 7-дневной иммобилизации, 4 особи в ходе данного эксперимента погибли;  $P_{к-0}$  — уровень статистической значимости различий признаков контрольной и опытных групп;  $P_{01-04}$  — уровень статистической значимости различий признаков первой и четвертой опытных групп; n — количество особей в группе*

Со стороны плазменного гемостаза с 3 часов; каолиновое время — при семидневной иммобилизации отмечалась последовательная активация всех показателей, характеризующих состояние контактных факторов свертывания крови (силиконовое время — с 20-минутной отметки; ИДКА — начиная

с 3 часов; каолиновое время — при семидневной иммобилизации).

Показатель, характеризующий состояние внутреннего пути свертывания (АПТВ), выявлял активацию процесса по истечении 24 часов иммобилизации. Внешний же путь гемокоагуляции активи-

ровался лишь при двадцатиминутном воздействии.

Со стороны конечного этапа свертывания наиболее выраженные изменения были зарегистрированы при максимально длительном (семидневном) ограничении двигательной активности животных, когда на фоне удлинения эхитоксового времени резко сокращалось тромбиновое время свертывания, что могло быть обусловлено как существенной активацией всего коагуляционного каскада, так и истощением противосвертывающих факторов.

Исследование уровня фибриногена и РФМК подтвердило изложенное выше предположение о наиболее выраженной активации свертывания на последнем (семидневном) этапе наблюдений. Так, уровень фибриногена к окончанию недельного срока воздействия опускался ниже исходного уровня. Выявленный факт потребления фибриногена дополнялся к 7 дню ограничением подвижности и ростом РФМК, что подтверждало высокую степень активации свертывания крови на конечных его этапах.

Анализ динамики показателей, характеризующих состояние противосвертывающей системы крови, показал, что содружественное снижение уровня основного антикоагулянта крови и ее гепарин-кофакторной активности регистрировалось лишь при семидневном воздействии, что говорило о достаточно серьезном напряжении противосвертывающих механизмов, вызванных гиперкоагуляционными сдвигами, описанными ранее.

Фибринолитическая активность плазмы крови на всем протяжении иммобилизации

онного воздействия оставалась стабильно повышенной.

### **Заключение**

Таким образом, анализ результатов экспериментов по оценке влияния увеличивающихся по продолжительности как однократных физических нагрузок, так и иммобилизации на систему гемостаза показал, что по мере увеличения длительности воздействия содружественная реакция свертывающей и фибринолитической систем на раздражитель постепенно утрачивается. В целом благоприятная картина срочной адаптации в рамках эустресса, выявленная со стороны гемостаза при кратковременном воздействии (незначительная активация гемокоагуляции на фоне роста антикоагулянтной и фибринолитической активности), по мере увеличения продолжительности однократного воздействия становится все более угрожающей. 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 (а при физических нагрузках и фибринолитической) активности еще больше усугубляет картину, что в конечном счете приводит к появлению в кровотоке РФМК и активному потреблению фибриногена. Все эти данные в совокупности позволяют предположить факт тромбинемии и угрозу развития ДВС-синдрома у экспериментальных животных. Подтверждением этого явилась гибель в ходе обоих максимально продолжительных воздействий 20% животных

с обнаруженными патоморфологическими признаками прижизненного внутрисосудистого свертывания крови. Все это может служить специфическим проявлением поломки адаптивных механизмов в системе гемостаза.

#### Список литературы

1. Агаджанян Н.А. Учение о здоровье и проблемы адаптации / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Береснева. — Ставрополь: Изд-во СГУ, 2000. — 203 с.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед-АО, 2008. — 296 с.
3. Виценя М.В. Влияние физической нагрузки на маркеры активации системы гемостаза у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте / М.В. Виценя, Е.А. Ноева, Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский // Терапевтический архив. — 2004. — № 12. — С. 17.
4. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. — М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. — 227 с.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань: Фэн, 2000. — 364 с.
6. Копаладзе Р.А. Методы эвтаназии экспериментальных животных — этика, эстетика, безопасность персонала // Успехи физиологических наук. — 2000. — Т. 31, № 3. — С. 79-90.
7. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2001. — № 3. — С. 28–40.
8. Шахматов И.И. Реакции системы гемостаза у крыс на однократную физическую нагрузку в зависимости от уровня исходной тренированности / И.И. Шахматов, О.В. Алексеева // Рос. мед.-биол. вестн. им. И.П. Павлова. — 2007. — № 4. — С. 18–24.
9. Burns P. Exercise in claudicants is accompanied by excessive thrombin generation / P. Burns, T. Wilmink, C. Fegan et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. — 2003. — V. 26, № 2. — P. 150-155.
10. Gardner A.W. Association between physical activity and endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease: a cross-sectional study / A.W. Gardner, L.A. Killewich // Angiology. — 2002. — V. 53, N 4. — P. 367–374.