

УДК 612.1:616-018:616.45-001.1/3

© К.М. Ігрунова, В.Д. Павлюк, Ю.М. Олешко, 2012.

## ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА СИСТЕМУ КРОВООБІГУ ОРГАНІЗМУ

**К.М. Ігрунова, В.Д. Павлюк, Ю.М. Олешко**

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, центральна науково-дослідна лабораторія (керівник – д.м.н. К.М. Ігрунова), м. Київ.*

### INFLUENCE OF CHRONIC STRESS ON CIRCULATORY SYSTEM

**K.M. Igrunova, V.D. Pavliuk, Yu.M. Oleshko**

#### SUMMARY

As a result of the experimental investigations there has been proved that organs reaction to different kinds of stress, their adaptation period and speed depend on blood supply, the state of vine and its blood properties. Any kinds of stress activates adaptive processes and in case of pathological changes in blood and organs an ination can be caused. The determined patterns make it necessary to continue studying stress influence in order to prevent beginning and development of acute pathological changes in organs.

### ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА СИСТЕМУ КРОВООБРАЩЕНИЯ ОРГАНИЗМА

**К.М. Ігрунова, В.Д. Павлюк, Ю.М. Олешко**

#### РЕЗЮМЕ

Проводились биохимические и морфологические исследования на белых крысах относительно адаптации их организма к стрессу. Полученные изменения биохимических показателей крови (степень, время агрегации и концентрация тромбоцитов) и патогистологические изменения в тканях сердца, печени, почек и селезенки белых крыс в условиях экспериментального стресса. Найденные закономерности определяют необходимость дальнейшего изучения влияния стресса для профилактики возникновения и предупреждения обострения патологических изменений под его воздействием.

#### **Ключові слова: стрес, агрегація тромбоцитів, адаптація, судинна система, мікроциркуляція.**

Різноманітні види стресорного впливу на організм вважаються одними з основних причин виникнення патологічних станів, розвитку захворювань, загострення уже наявної патології та, як наслідок, росту захворюваності населення [3, 5]. Будучи типовим супутником сучасного життя, стрес стає найважливішим етіопатогенетичним фактором зростаючої кількості різноманітних захворювань, в тому числі серцево-судинної та цереброваскулярної патологій, і залишається ведучим у рості захворювань та смертності населення України [9]. Провідну роль в патогенезі судинних хвороб відіграють зміни ендотелію судин та порушення мікроциркуляції, пов'язані з підвищенням функціональної активності судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу внаслідок дії гормонів стресу [1, 10, 11].

Довготривала дія слабких подразників може підсумовуватись, в результаті чого виникає тривала емоційна напруга та патологічні стани [2]. При довготривалому стресі виникає виснаження функціональних резервів організму, що є причиною виникнення вторинних патологій, які негативно впливають на структуру та функцію внутрішніх органів [4]. Важливим фактором ризику вважають хронічний психо-емоційний стрес. В умовах напруженої ситуації, надмірно інтенсивна і тривала відповідь організму на стресорний вплив із стадії компенсаторної адаптації переходить на стадію ушкодження [8] і може перетворитися на ланцюг патогенезу різноманітних захворювань [6]. У теперішній час вважається, що

стереотипним механізмом реакції є порушення кровообігу на рівні мікроциркуляторного руслу та різноманітні ушкодження на клітинному рівні, що проявляються дистрофією тканин чи органів, апоптозом, некрозом, що може проявитися розвитком гострих та загостренням хронічних патологій [7].

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для відтворення стресу були взяті білі безпородні самці шурів вагою 250-300 гр.. Відтворювали модель хронічного стресу з поступовим збільшенням навантаження. Всі процедури проводились відповідно до міжнародних правил гуманного ставлення до тварин. Контролем були результати першого забору крові. Забір крові проводили з хвостової вени. Аналіз агрегації тромбоцитів проводили на агрегометрі SOLARAP-2110, на цитратній плазмі, з використанням індуктора АДФ в концентрації 5мкмоль/л в кінцевому розчині.

Виводили тварин з досліду шляхом декапітації, після чого проводили макроскопічне вивчення внутрішніх органів. В послідовному тканини фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, потім піддавали стандартній гістологічній обробці та виготовляли зрізи, які фарбували гематоксилін-еозин. Пофарбовані препарати досліджували за допомогою світлових мікроскопів марки Olympus та LOMO Micmed-5 під різними збільшеннями. За допомогою цифрової фотонасадки отримали фотознімки. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica, використовували t-тест для

незалежних варіацій та описову статистику.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були вивчені показники крові у експериментальній групі щурів (табл. 1). З таблиці видно, що стандартне

відхилення в контрольній групі не перевищує 6,93 (концентрація тромбоцитів), при цьому даний показник коливається в досить широких межах (більше 40 одиниць).

Таблиця 1

Показники агрегації тромбоцитів при дії стресу, (M±m)

	Ступінь агрегації	Час агрегації	Концентрація тромбоцитів
<b>Контроль</b>	32,63±2,98	52,83±2,64	239,22±6,93
<b>забір 1</b>	26,42±7,64	52,50±8,11	224,77±12,90
<b>забір 2</b>	30,77±6,05	62,33±9,67	222,13±17,27
<b>забір 3</b>	7,78±1,43	477,60±108,43	210,84±16,61
<b>забір 4</b>	49,87±6,92	72,83±7,01	186,48±21,84
<b>забір 5</b>	40,68±4,14	133,83±67,16	195,60±19,61
<b>забір 6</b>	46,65±3,66	73,17±2,98	254,67±8,64

За результатами аналізу 1-го забору помітно, що середні значення ступеня агрегації та концентрації тромбоцитів дещо знизились. Повторний забір крові виявив ще більші коливання, які відбуваються на похибках середніх. Проте ці відмінні також не достовірні.

В послідуєчому вплив стресуючого фактору посилили. Було показано, що ступінь агрегації різко знизився, натомість швидкість агрегації різко збільшилась ( $p < 0,05$ ). Концентрація тромбоцитів залишилась незмінною. Подальші аналізи показали збільшення (відносно контролю) всіх трьох показників. При цьому, на відміну від попередніх даних, ступінь агрегації збільшився, швидкість і концентрація тромбоцитів - зменшилися.

Наступним етапом експерименту було додавання перепаду температур. Черговий аналіз крові засвідчив відсутність достовірних змін. А проведені через певний період часу аналізи, коли навантаження зросли ще більше засвідчили про поступове підвищення ступеня і часу агрегації тромбоцитів, порівняно з усіма попередньо проведеними аналізами, в той час як їх концентрація залишилась незмінною.

Аналіз кореляцій між трьома досліджуваними показниками довів, що ступінь і час агрегації тромбоцитів знаходяться в прямо-пропорційній залежності (-0,45). Тобто чим вищий ступінь агрегації, тим менше часу витрачається на його проходження, що свідчить про підвищену дію гормонів стресу.

Макроскопічні морфологічні дослідження виявили патологічні зміни в органах або не візуалізувалися, або були не чітко вираженими. Проте кровонаповнення судин та точкові крововиливи, ерозії слизових оболонок шлунково-кишкового тракту були діагностовані.

Одразу потрібно зауважити, що картина нормальної гістологічної структури органів у всіх випадках є однаковою. Всі патологічні зміни або проявляли себе на їх фоні, або повністю міняли її. І чим сильнішим по відношенню до органів був негативний вплив – тим більш вираженішою на гістологічному рівні була патологія.

При морфологічному дослідженні міокарду в контрольній групі (вибірково у деяких щурів) спостерігали повнокров'я судин. Кардіоміоцити при забарвленні гематоксилін-еозином мали еозинофільну цитоплазму з поперековою посмугованістю та овально-видовжені базифільні ядра, з концентрацією хроматину на внутрішній поверхні оболонки.

В судинах експериментальної групи - стаз крові та сладж-феномен, у деяких випадках спостерігалися гострі вогнищеві периваскулярні крововиливи. В цитоплазмі кардіоміоцитів спостерігали в основному зернисту дистрофію, місцями - гомогенізацію цитоплазми (внаслідок локальної ішемії). Поперечна посмугованість була збереженою. В перинуклеарних зонах місцями було виявлено речовину у вигляді зерен світло-коричневого кольору – ліпофусцин, який зазвичай виявляється при виснаженні кардіоміоцитів чи в старечомо віці.

При мікроскопічному обстеженні печінки контрольної групи тільки у деяких щурів спостерігалася зерниста дистрофія окремих гепатоцитів, яка, найбільш вірогідно, пояснюється надмірним неконтрольованим вживанням їжі. Іншої патології не спостерігали. Долькова структура печінки збережена, явищ холестазу не виявлено. Стінки жовчних та кровоносних капілярів були добре контуровані. Судини печінки наповнені кров'ю.

В експериментальній групі на фоні вищеписаних змін було виявлено: в окремих судинах - стаз крові. Зерниста дистрофія була виявлена в усіх гепатоцитах. Дистрофія в багатьох ділянках була гіаліново-крапельна. Розширення просторів Діссе відмічалось лише в окремих випадках.

В контрольній групі судини нирок малокрівні, капіляри клубочків - з тонкою стінкою. Епітелій звивистих каналців – еозинофільний, з округлими світлими ядрами та гомогенною цитоплазмою. Епітелій збиральних каналців – із світлою цитоплазмою та темними округлими ядрами

Показано, що в експериментальній групі переважає гіаліново-крапельна дистрофія епітелію каналців, в багатьох клітинах цитоплазма однорідна, гомогенізована, сірого кольору. Процеси некрозу та некробіозу присутні в багатьох ділянках. В судинах – стаз чи сладж крові. Поодинокі периваскулярні крововиливи.

Морфологічні дослідження селезінки виявили, що в контрольній групі синусоїди були дещо більші за рахунок застою крові, в іншому структура органу не відрізняється від нормальної. Додавання стресу (експериментальна група) тільки посилило явища застою крові, зумовило зменшення співвідношення площі фолікулів відносно синусоїдів.

Отримані результати є ілюстрацією впливу стресу на організм щура. Зокрема, використання тільки короткочасної іммобілізації у ролі стресуючого фактора не призвело до суттєвих змін у організмі щура, проте дані таблиці 1, зокрема похибки середніх і межі показників свідчать про те, що організми щурів розпочали реагувати на стрес, а вплив стресуючого фактору можна вважати адаптивним. Той же самий результат ми отримали при продовженні експерименту.

Після використання додаткових стресуючих факторів - змін температурних режимів “гарячий – холодний”, були відмічені кардинальні зміни в результатах досліджень, які виражаються у різкому зниженні ступеня агрегації і збільшенні часу агрегації. Ці результати підтверджуються даними кореляційного аналізу. Отримані результати свідчать про адаптацію організму до стресуючого фактору і, відповідно, вирівнювання показників. А вплив додаткового стресуючого фактора стресу виявився більш ушкоджуючим фактором, ніж збільшення іммобілізаційного навантаження. І чим триваліший і різноманітніший стрес – тим більш вираженішими стають зміни у внутрішніх органах. Базуючись на проведених дослідженнях, можна вважати, що при стресі у дослідних тварин формуються неспецифічні патологічні зміни, прояв яких збільшується при посиленні стресу.

#### ВИСНОВКИ

Було встановлено, що ступінь і час агрегації тромбоцитів знаходяться в прямо-пропорційній залежності. Зміна кількості тромбоцитів під впливом стресуючих факторів проходить значно повільніше, ніж ступінь і час агрегації. При помірному тривалому іммобілізаційному стресі спостерігалась загальна адаптація організму, у дослідних тварин формуються неспецифічні патологічні зміни у внутрішніх органах, прояв яких збільшується при додаванні ванн. Збільшення стресорного навантаження впливає на функціональний стан організму. Підтвердженням цього є гіпертрофія клітин органів, що показує динаміку адаптаційних процесів, що відбуваються в організмі, які призводять до подальшого виснаження органів

паралельно підвищенню дії стресорних факторів. Зміни внутрішніх органів під впливом стресу є частиною пускового механізму розвитку патологічних станів та виникнення захворювань. Це підтверджує уявлення про те, що довготривалий хронічний стрес викликає зниження адаптаційних можливостей організму за рахунок виснаження функціонального резерву через формування гіпертрофії тканин при зниженні клітинних ресурсів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Воскобой И.В., Македонская М.В., Россошанская С.И., Логвин Е.В. Особенности агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца/ "Современные проблемы развития регионального здравоохранения". - Казань, 2003.
2. Евсеева М.Е., Пшенникова М.Г. Сравнительная оценка разных видов адаптационной защиты миокарда при стрессе // Кардиология. - 2002. - Т.42, №4. - С.51-54.
3. Ігрунова К.М., Ватліцов Д.В., Павлюк В.Д., Аніщук М.Г. Вплив ендотоксикозу на механізм адаптації до стресу // Таврійській медико-біологічний вісник. – 2012. - №1(57). - С.103-107;
4. Ігрунова К.М., Сільченко В.П., Коруля В.О., Степачова Т.І., Прилепова І.А., Раслан Халіль Морфологічні зміни печінки білих щурів при експериментальному стресі //Збірн.наук.праць співр. КМАПО ім.П.Л.Шупика.-К.,2000.-В.9.-С.907-911;
5. Ігрунова К. М., Петрашенко Н. П., Ткач Т. А., Ватліцов Д. В., Анищук М. Г. Стрессиндуцированный эндотоксикоз и его влияние на организм в эксперименте/ Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика Київ, 2010 р. – С.146-154.
6. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессовых и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984, 272с.
7. Саакян И.Р., Саакян С.Г., Кондрашова М.Н. Активация и ингибирование сукцинатзависимого транспорта Ca<sup>2+</sup> в митохондриях печени при развитии адаптационных реакций. // Биохимия. - 2001.-Т.66, №7.- С.976-984;
8. Селье Г. Стресс без дистресса /Пер. с англ. М.,1979.- 124с.
9. Тайтус Д. Патологические изменения при внезапной смерти от заболеваний сердца / В кн.: Внезапная смерть. Сов.-амер. симп. 1-й. Материалы. М.- 1980.-С.278-292.
10. Третьякова О.С. Физиология и патология гемостаза. Часть 2. Патология сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: методы диагностики, интерпритация результатов// «Здоровья Украины». – 2010. - №4. – С.16-23.
11. Bell. D. N., S. Spain, and H.L. Goldsmith. The ADP-induced aggregation of human platelets in flow through tubes. I. Measurement of the concentration and size of singel platelets aggregates. // Biophys. J. – 1989. – Vol.56. – P817-828.