

УДК 616.151.5:616-003.96]23.03:612.014.482 (575.2) (04)

**ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ СДВИГИ
В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К ГОРНЫМ УСЛОВИЯМ
ПРИ ПОВЫШЕННОМ РАДИАЦИОННОМ ФОНЕ**

Т.Ц. Гурович – канд. мед. наук, доц.

Л.Л. Ильина – канд. мед. наук, доц.

Effect of highly radioactive background on hemocoagulation had been studied on three series of experiments: I – low, II – middle, III – high altitudes. We've investigated combined effect of low, middle and high mountainous factors with highly real radioactive background (35–36 mkR/h) on the blood coagulation in experimental animals (rats) during 15, 30 and 45 days. The outcome are shown in the work.

Система свертывания крови (ССК), являясь лабильной, реагирует даже на непродолжительное пребывание человека и животных в горах. П.Н. Гольдберг (1984) выделяет более 60 факторов, действующих на организм в условиях гор. Н.Н. Сиротинин (1977), Б.Т. Турусбеков (1970), А.Д. Слоним (1978) и другие авторы указывают на интегральное влияние факторов горного климата. Однако на высотах 2500 м и более доминирующее значение приобретает пониженное парциальное давление кислорода [2, 8]. Анализируя данные литературы о гемокоагуляции в горах, можно прийти к выводу, что состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови зависит от длительности периода адаптации, высоты горной местности, ее климато-географических особенностей, а также от вида экспериментальных животных и др.

В нашу задачу входило исследование влияния различных высот (см. схему опытов) в сочетании с действием повышенного радиационного фона (35–36 мкР/час) на состояние гемокоагуляции у крыс.

После 15 дней пребывания крыс в условиях низкогорья при повышенном радиационном фоне возникает умеренная дисфункция свертывания крови, носящая характер вторич-

ных гипокоагуляционных изменений, и ослабление фибринолитической активности.

Наиболее критическим сроком является 30-й день экспозиции: максимальная свертывающая активность крови (МСА) на 4, 6, 8 и 10 мин антикоагуляционного теста (АКТ) составляет 120 с, а гипокоагуляция сочетается в этот период с очень низким содержанием фибриногена и пониженной активностью фактора XIII.

Через 45 дней можно отметить нарастание свертывающего потенциала, однако состояние гипокоагуляции сохраняется. Уровень свободного гепарина (СГ) повышается в этот период в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,001$). Одновременно увеличивается чувствительность плазмы к гепарину. При этом ускоряется фаза фибринообразования, хотя уровень фибриногена остается ниже контрольного на 42%. Активность ФХIII в этой группе самая низкая, что, согласно данным литературы [1], означает усиление тромбиногенеза. Отмечается компенсаторное снижение фибринолиза и удлинение времени лизиса кровяного сгустка. В.М. Зяблицкий с соавт. [4] также наблюдали уменьшение активности ФХIII (в 2 раза ниже нормы) в эксперименте при действии малых доз радиации.

В условиях среднегорья (1650 м над ур.м.) при повышенном радиационном фоне (II серия опытов) через 15 дней у крыс отмечалось состояние выраженной гипокоагуляции, которое было обусловлено увеличением в 2 раза ($p < 0,01$) уровня СГ и повышением чувствительности плазмы к гепарину. Одновременно происходило двухкратное снижение фибриногена ($p < 0,001$) и уменьшение активности ФХIII. Увеличение в 2 раза ($p < 0,05$) времени лизиса кровяного сгустка и некоторое снижение фибринолиза можно расценить как проявление компенсаторной реакции.

Через 30 дней пребывания в условиях среднегорья сохраняются изменения свертывающего и противосвертывающего потенциала крови в сторону развития гипокоагуляции. Так, происходит снижение МСА и увеличение времени рекальцификации (ВР) по сравнению с группой животных, находившихся в тех же условиях в течение 15 дней. Снижается в 2,5 раза ($p < 0,01$) активность ФХIII по сравнению с контрольной группой. На фоне этих изменений происходит увеличение фибриногена, тромбиновое время (ТВ) имеет тенденцию к понижению, несколько увеличивается время лизиса кровяного сгустка.

К 45-му дню гипокоагуляция сохраняется. Так, уровень свободного гепарина остается высоким, ТПГ на 44% больше, чем в контрольной группе в низкогорье, уровень фибриногена понижен. Однако имеет место явная тенденция к нормализации фибринолитической активности крови и времени лизиса кровяного сгустка, что можно расценить как проявление компенсации. Восстановление активности системы фибринолиза при таком низком содержании фибриногена и увеличение времени образования фибринового сгустка, по-видимому, можно объяснить выделением активаторов плазминогена: фактора Хагемана, кининогена, прекалликреина и других биологически активных веществ (БАВ) [9].

В III серии опытов 15-дневное пребывание крыс в условиях высокогорья при повышенном радиационном фоне приводит к понижению коагуляционного потенциала, связанному в первую очередь с дефицитом плазменных факторов свертывания, в частности с нарушением внутреннего образования про-

тромбиназы. Одновременно происходит понижение свободного гепарина и чувствительности плазмы к нему. Третья фаза свертывания у этой группы животных изменяется мало. Снижение фибринолитической активности, связанное с понижением уровня и активности плазмина и активаторов плазминогена, можно расценить как элемент компенсации.

Через 30 дней пребывания в условиях высокогорья при повышенном радиационном фоне состояние умеренной гипокоагуляции сохраняется, хотя происходит увеличение активности коагуляционного звена: показатели АКТ соответствуют контрольным, повышается уровень фибриногена, ускоряется фибринообразование.

К 45-му дню у крыс этой серии опытов остается состояние умеренной гипокоагуляции, хотя можно отметить нормализацию МСА, увеличение уровня фибриногена и активности ФХIII.

Анализ показателей ССК (см. таблицу и рисунок) позволяет сделать вывод о более выраженных сдвигах в сторону гипокоагуляции у крыс I (низкогорье) и II (среднегорье) серии. Наиболее выраженные изменения наблюдаются через 15 и 30 дней с тенденцией к нормализации к 45-му дню. У крыс I (низкогорной) серии активность ФХIII достоверно снижалась. Такое изменение активности ФХIII при действиях малых доз радиации соответствует результатам, полученным В.М. Зяблицким с соавт. [4].

Согласно данным литературы, воздействие ионизирующей радиации вызывает фазные изменения фибринолитической активности (ФА): в начальный период она возрастает – с последующим прогрессирующим понижением [10, 17].

При действии малых доз радиации отмечается увеличение фибринолитической активности [14] и уменьшение при исследовании через 4 года после участия в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС [16]. В наших исследованиях именно в «низкогорной» серии фибринолитическая активность увеличивается в 2 раза (по сравнению с контролем) через 15 дней пребывания крыс в условиях повышенного радиационного фона, а затем снижается на 44% ($p < 0,001$) к 45-му дню.

М.Б. Самбур с соавт. [13] в эксперименте на крысах установили, что ионизирующая радиация в малых дозах вызывает существенные сдвиги в системах иммунологической и неспецифической резистентности, заключающиеся в изменении субпопуляционного состава циркулирующих иммунокомпетентных клеток и депрессии их функциональной активности. Данные сдвиги наиболее выражены в случае длительного многократного лучевого воздействия и в значительной мере опосредованы повышенным уровнем глюкокортикоидов.

Поскольку утилизация образовавшихся фибрин-мономеров и других факторов свертывания осуществляется системой мононуклеарных макрофагов с участием иммунокомпетентных клеток [7, 15], то можно предположить, что воздействие малых доз радиации приводит к нарушению этого процесса. А увеличение числа тканевых базофилов и усиление процессов их дегрануляции с выделением БАВ, отмеченное авторами при хроническом облучении крыс малыми дозами [13], может приводить к повышению фибринолиза через активацию XII фактором плазминогена. Кроме того, при наличии фибрина в крови вследствие нарушения его утилизации возрастает во много раз взаимодействие активаторов плазминогена с плазминогеном и переход его в плазмин (Ферстрате М., 1986).

У крыс, пребывающих в условиях среднегорья при повышенном радиационном фоне, нами зарегистрирован самый высокий уровень свободного гепарина, что, по всей видимости, можно отнести к сочетанному влиянию факторов среднегорья и радиации. Подтверждением тому могут служить исследования Г.А. Захарова с соавт. [4], свидетельствующие, что в среднегорье происходит активация антисвертывающей системы крови и увеличение количества тучных клеток с преобладанием моло-

дых форм, расположенных непосредственно у кровеносных сосудов. Кроме того, существуют данные об увеличении числа тканевых базофилов (тучных клеток), усилении процесса их дегрануляции с выделением большого количества БАВ, в том числе и гепарина, при продолжительном воздействии малых доз радиации на крыс в эксперименте [13].

У крыс III (высокогорной) серии отмечаются более умеренные гипокоагуляционные сдвиги с тенденцией к нормализации отдельных показателей к 45-му дню наблюдения, что, возможно, связано с активацией процессов адаптации к условиям высокогорья. Среди защитных и регуляторных систем важная роль принадлежит системе гемостаза, находящейся в тесном взаимодействии с другими защитными протеолитическими системами крови (калликреин-кининовой, комплимента) и с иммунной системой. Иммунная система первой реагирует на действие любых повреждающих факторов и является регулятором адаптивных реакций других систем, в том числе и ССК [7]. В условиях высокогорья большинство авторов [5, 6, 12] отмечали развитие тромбогеморрагического синдрома (ТГС), причем на 30-й день адаптации наступала вторая фаза гипергипокоагуляционного синдрома [12]. Эти внутрисистемные изменения гемостаза расцениваются как патологические, однако в процессе индивидуальной адаптации организма они могут играть саногенную роль при некоторых патологических состояниях, в частности при действии ионизирующей радиации [12].

Таким образом, у всех крыс, находившихся при повышенном радиационном фоне в условиях низко-, средне- и высокогорья, развиваются гипокоагуляционные сдвиги, механизм развития, выраженность и продолжительность которых зависят при прочих равных условиях от высоты местности.

Состояние системы свертывания крови у крыс при повышенном радиационном фоне в условиях низко-, средне- и высокогорья (M ± m)

Тест	Контроль, низкогорье	Опыт, дней								
		15			30			45		
		Низкогорье.	Среднегорье	Высокогорье	Низкогорье	Среднегорье	Высокогорье	Низкогорье	Среднегорье	Высокогорье
n	20	8	10	11	10	9	9	8	8	8
МСА, %	66 ± 3	420 ± 5,7*	31 ± 5*	40 ± 4*	-	23 ± 7 *	67 ± 4	60 ± 6,8	27 ± 7*	74 ± 6
ИИГТ, Усл.ед.	1,14 ± 0,1	1,26 ± 0,1	1,1 ± 0,02	1,16 ± 0,1	-	1,3 ± 0,2	1,14 ± 0,06	1,58 ± 0,02*	1,45 ± 0,2	1,6 ± 0,1*
ВР, с	68 ± 1,3	70 ± 4,5	85 ± 5*	137 ± 10*	72 ± 6,5	88 ± 8*	116 ± 6*	84 ± 5,6*	100 ± 12*	84 ± 3*
ТПГ, с	70 ± 5	82 ± 5,2	118 ± 3*	145 ± 8*	84 ± 2,5*	120 ± 6*	108 ± 6*	94 ± 12*	101 ± 7*	101 ± 9,1*
ТПГ/ВР	0,87 ± 0,1	1,16 ± 0,02*	1,42 ± 0,2*	1,06 ± 0,1	1,19 ± 0,2*	1,44 ± 0,2*	0,93 ± 0,25	1,12 ± 0,1	1,12 ± 0,2	1,2 ± 0,1
СГ, с	10 ± 1,4	11 ± 0,8	22 ± 3*	7 ± 2	11 ± 1,9	22 ± 2*	6 ± 2*	15 ± 1,6*	22 ± 4*	9 ± 1
ТВ, с	29 ± 2	29 ± 1	48 ± 4*	28 ± 2	30 ± 3	41 ± 4*	24 ± 1*	36 ± 4,5	50 ± 6*	24 ± 1*
Ф, мг%	387 ± 34	252 ± 19*	187 ± 25*	315 ± 47	44 ± 5,3*	342 ± 44	444 ± 54	214 ± 56*	225 ± 42*	532 ± 35*
ФА, мин (Фернли)	28 ± 3	62 ± 3,7*	56 ± 3*	32 ± 3	77 ± 4,6*	44 ± 5*	28 ± 2	50 ± 6,8*	39 ± 8*	27 ± 3
ФА, % (Бидвелл)	22 ± 1	50 ± 7,2*	17 ± 4	13 ± 4*	-	16 ± 4	12 ± 3*	12 ± 2,6*	19 ± 3	13 ± 1,4*
ФХШ, с	32 ± 3	17 ± 2*	25 ± 2*	20 ± 2*	20 ± 5,1*	13 ± 2*	21 ± 5*	14 ± 2,2*	33 ± 4	26 ± 3

* Изменения достоверны по сравнению с контролем в низкогорье.

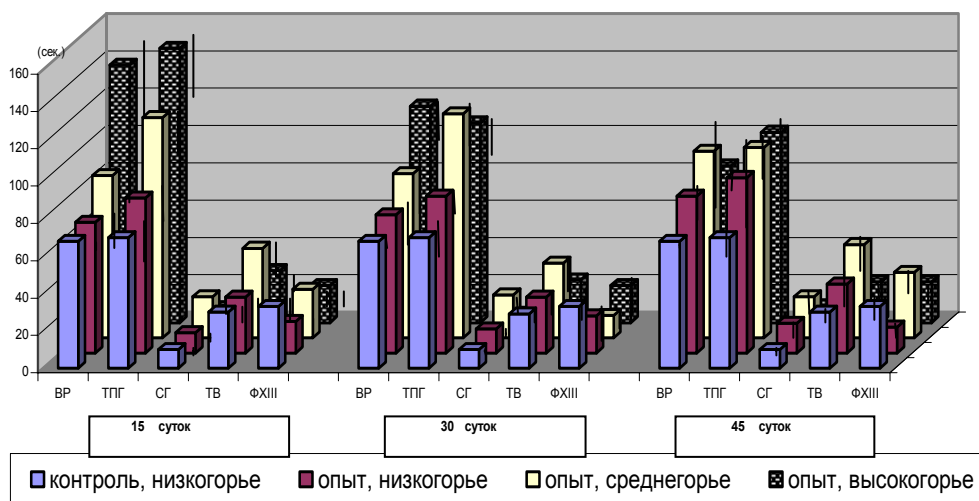
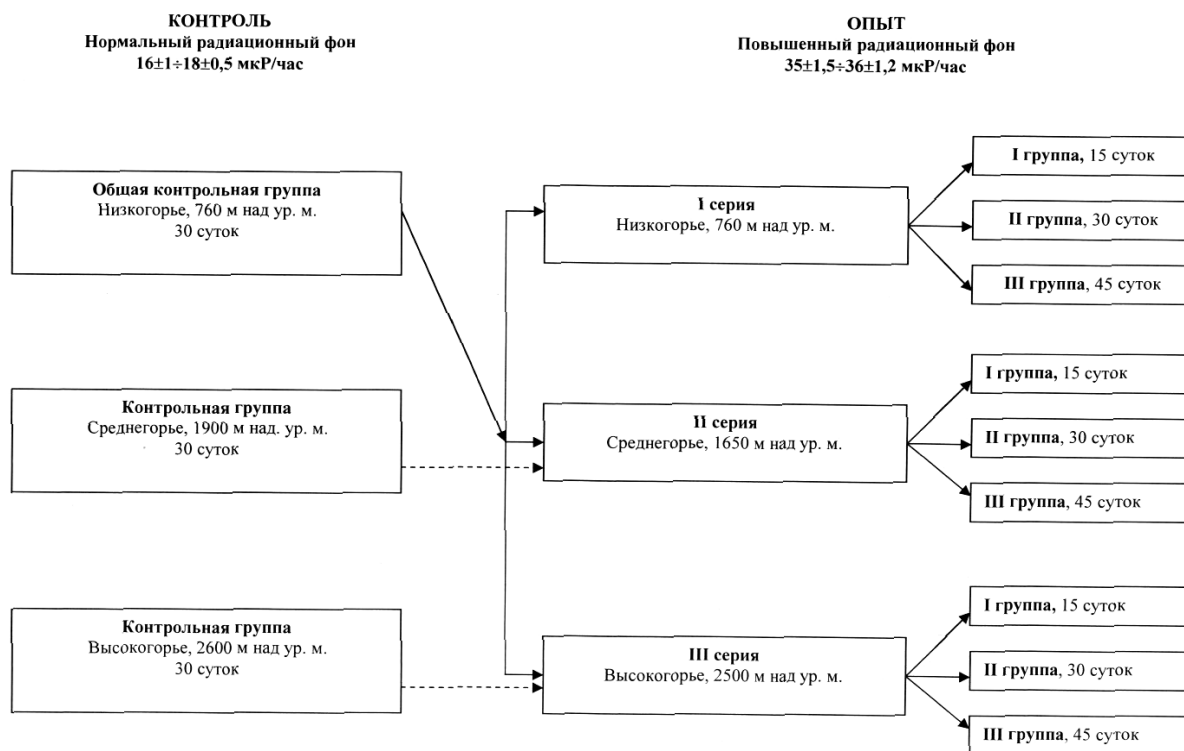


СХЕМА ОПЫТОВ



Литература

1. Балуда В.П., Жукова Н.А., Руказенкова Ж.Н. Определение активности фактора XIII // Лаб. дело. – 1965. – №7. – С.414–416.
2. Барбашова З.И. Динамика повышения резистентности организма и адаптивных функций на клеточном уровне в процессе адаптации к гипоксии // Успехи физиолог. наук. – 1970. – №3. – Т.1. – С.70–88.
3. Захаров Г.А., Горохова Г.И., Лазаренко А.И. Влияние адаптации к среднегорью на функциональные свойства тромбоцитов и эритроцитов при введении норадреналина // Авио-косм. и эколог. медицина. – 1994. – №6. – С.43–46.
4. Зяблицкий В.М., Васильев А.В., Старосельская А.Н. и др. Система гемостаза кур при действии малых доз ионизирующей радиации // Радиобиология. – 1993. – Т.33. – №2. – С.694–698.
5. Исабаева В.А. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии. – Л.: Наука, 1983. – 151 с.
6. Кузник Б.И., Красик Я.Д., Патеев В.Г. и др. Универсальный характер коагулопатии при различных заболеваниях // Физиология и патология системы гемостаза. – Чита, 1980. – С.95–104.
7. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
8. Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н. Горная медицина. – Фрунзе, 1978. – 184 с.
9. Пономарева Т.А. Физиология гемостаза у зимоспящих млекопитающих. – Фрунзе: Илим, 1990. – 167 с.
10. Пономарев Ю.Т., Жукова Н.А. Роль фактора XIII в поддержании целостности стенки сосудов при острой лучевой болезни // Радиобиология. – 1972. – Т.12. – №2. – С.297–300.

11. Рачков А.Г., Каримова И.К. Состояние гемостаза у собак в процессе тридцатидневной адаптации в условиях высокогорья // Функции и структурные особенности систем жизнеобеспечения организма в климато-географических условиях Кыргызстана. – Фрунзе, 1988. – С.61-65.
12. Рачков А.Г., Курманбекова Г.Т., Айдаров З.А. и др. Высокогорный тромбгеморрагический синдром, прогноз и пути коррекции... / Материалы междунар. конф. 14-18 окт., 1996 г. – Бишкек, 1996. – С.419-420.
13. Самбур М.Б., Калиновская Л.П., Мельников О.Ф. и др. Морфологическая характеристика центральных и периферических органов системы иммунитета крыс в динамике адаптации к внешнему гамма-облучению в малых дозах // Радиационная биология и радиоэкология. – Т.38. – №2. – 1998. – С.191-200.
14. Тлепишук И.К., Балуда М.В., Цыба А.Ф. Изменение гемостатического гомеостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Гематология и трансфузиология. – №1. – 1998. – С.39-41.
15. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты – связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиологических наук. – №4. – 1983. – С.114-123.
16. Чекалина С.И., Ляско Л.И., Сушкевич Г.Н. и др. Гемостатический гомеостаз у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – Т.40. – №1. – 1995. – С.4-6.
17. Wegrzynowicz L., Kopec M., Latallo L., et al. Studies on the coagulation and fibrinolytic system in lethally irradiated dogs // Arch. Immun. Ther. Exp., 1964. – V.12. – N 4. – P.524-533.