

УДК 612. 1: 616-005. 2: 615. 322

## ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

**Шахматов И.И., Алексеева О.В.**

*ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России»,*

*Барнаул, e-mail: iish59@yandex.ru;*

*Алтайский филиал УРАМН НИИ физиологии СО РАМН, Барнаул*

В исследованиях на 132 крысах линии Wistar показано, что многократные физические нагрузки снижают риск развития внутрисосудистого свёртывания, выявленного при однократных физических воздействиях. Двухчасовой режим многократных физических нагрузок уже на седьмой день воздействий сопровождается снижением активности тромбоцитарного и плазменного гемостаза, нормализацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови. Восемичасовой режим физических воздействий сопровождается более выраженной гипоагрегацией и гипокоагуляцией, активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови, зарегистрированных только к тридцатому дню тренировок.

**Ключевые слова:** физическая нагрузка, гемостаз, адаптация

## THE EFFECT OF MULTIPLE EXPOSURE OF PHYSICAL EXERCISE ON HEMOSTASIS SYSTEM

**Shakhmatov I.I., Alekseeva O.V.**

*Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: iish59@yandex.ru;*

*Altai branch of the Research Institute of Physiology, Siberian branch of the Russian*

*Academy of Medical Sciences, Barnaul*

The multiple physical activity decrease the risk of intravascular coagulation, identified at single physical exercises in studies in 132 Wistar line rats, has been showed. Two-hour treatment of multiple physical activities is accompanied by decreased activity of platelet and plasma hemostasis, anticoagulant and fibrinolytic blood systems on the seventh day of impacts. Eight-hour mode of physical exercises is accompanied by more pronounced.

**Keywords:** physical exercises, haemostasis, adaptation

Однократная физическая нагрузка по мере увеличения длительности её воздействия существенно изменяет характер реагирования на неё системы гемостаза [6, 10]. Известно, что увеличение параметров однократного стрессорного воздействия, как правило, сопровождается появлением, либо нарастанием неблагоприятных сдвигов в системе гемостаза – вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [6, 9], и может стать причиной серьёзных осложнений в состоянии организма в целом [8].

В то же время многочисленными исследованиями [7] показан тренирующий эффект повторного воздействия стрессоров, что может проявляться в адаптивном и, как правило, более благоприятном изменении показателей функционирования организма по сравнению с зафиксированными при однократном воздействии. Регулярные дозированные физические нагрузки широко используются для профилактики и реабилитации при патологии сердечно-сосудистой системы за счёт повышения адаптированности и жизнестойкости организма [5].

**Цель работы:** исследовать влияние на систему гемостаза многократного воздействия физической нагрузки различной продолжительности.

### Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 132 разнополых крысах линии Wistar.

Многократно повторяющиеся физические нагрузки различной продолжительности моделировались в ходе шести серий экспериментов. В качестве ежедневной физической нагрузки использовалась навязанная ходьба в тредбане в двух режимах: по 2 и 8 часов в сутки со скоростью 6–8 м/мин в течение 1, 7 и 30 дней соответственно.

В первой ( $n = 10$ ) и четвертой ( $n = 12$ ) сериях экспериментов оценивалось состояние системы гемостаза у крыс сразу по завершении однократной двух- и восьмичасовой физической нагрузки. Полученные при этом данные использовались нами в дальнейшем в качестве одной из групп сравнения при анализе изменений, зафиксированных при аналогичных по продолжительности многократных воздействиях (2 и 3; 5 и 6 серии соответственно).

Во второй ( $n = 10$ ) и третьей ( $n = 10$ ) сериях животные на протяжении 7 и 30 дней подвергались многократной ежедневной двухчасовой физической нагрузке.

В пятой ( $n = 10$ ) и шестой ( $n = 10$ ) сериях экспериментов животные на протяжении 7 и 30 дней подвергались многократной ежедневной восьмичасовой физической нагрузке.

По окончании последнего воздействия, после предварительной наркотизации животных Тиопенталом натрия из расчета 0,2 мл/100 г массы путём его внутривенного введения, кровь для исследования забиралась из печеночного синуса. Контролем служили показатели, полученные у интактной груп-

пы крыс ( $n = 70$ ), находившихся на свободном рационе в просторных клетках.

Параметры гемостаза определяли с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота [1]. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивой – 86/609/ЕЕС [3].

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

Анализ коагулограммы экспериментальных животных после однократной **двухчасовой физической нагрузки** показал, что данное воздействие сопровождалось появлением признаков активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (табл. 1). Эти изменения сопровождалось незначительным ростом афинности антитромбина III к гепарину (АРП) при его сниженном (в 1,2 раза) содержании, на фоне значимого угнетения фибринолитической активности плазмы крови (в 1,4 раза).

Исследование системы гемостаза в процессе двухчасовых физических нагрузок показало, что уже на седьмой день эксперимента наблюдалось двукратное снижение агрегационной активности тромбоцитов, а также замедление коагуляционного гемостаза на всех его этапах (удлинение АПТВ в 1,2 раза, протромбинового времени в 1,6 раза). При этом отмечалось лишь незначительное снижение (в 1,2 раза) уровня основного антикоагулянта – антитромбина III, который, возможно, потреблялся в процессе ежедневного физического воздействия [2].

После тридцатидневных двухчасовых физических нагрузок, наблюдалось снижение агрегационной активности тромбоцитов, а также гипокоагуляция контактной фазы и конечного этапа плазменного гемостаза при незначительном уменьшении уровня антитромбина III. Фибринолитическая активность плазмы крови возвращалась к исходному уровню, существенно превышая таковую при однократном воздействии (в 1,4 раза).

Следующим этапом работы стало изучение системы гемостаза в процессе **ежедневных восьмичасовых (интенсивных) физических нагрузок** в течение 1, 7 и 30 дней.

Увеличение продолжительности однократной физической нагрузки до 8 часов у неадаптированных животных характеризовалось появлением гемостазиологических признаков (табл. 2) высокого риска развития внутрисосудистого тромбообразования (выраженная гиперагрегация тромбоцитов и гиперкоагуляция практически по всем показателям). Повышение уровня РФМК (в 2,4 раза) сочеталось со снижением количества фибриногена, что является показателем его активного потребления в процессе генерации молекул тромбина и наличия тромбинемии [1, 2]. В то же время происходило снижение уровня гепарин-кофакторной активности плазмы (АРП снижался в 1,4 раза) и резкое падение (в 1,5 раза) уровня антитромбина III в кровотоке. Значительно (в 2,3 раза) угнетался спонтанный эуглобулиновый фибринолиз.

Как видно из табл. 2, при данном режиме тренировок на седьмой день эксперимента обнаружено повышение свертываемости крови (укорочение АПТВ, эхитоксового времени в 1,2 раза) с признаками умеренной тромбинемии (повышение в 1,3 раза уровня РФМК при снижении фибриногена) на фоне сниженной фибринолитической активности плазмы крови. При этом показатели, характеризующие тромбоцитарное звено гемостаза, возвращались к уровню контрольных величин, достоверно снижаясь по сравнению с однократной нагрузкой (в 2,8 раза).

После ежедневных восьмичасовых физических нагрузок на протяжении 30 дней (см. табл. 2) состояние системы гемостаза характеризовалось наличием гипоагрегации и гипокоагуляции, что могло опосредоваться через увеличение аффинности антитромбина к гепарину (увеличение АРП в 1,6 раза), при одновременном снижении (в 1,3 раза) уровня антитромбина III. Несмотря на общую гипокоагуляционную направленность, регистрировалось укорочение (в 1,3 раза) силиконового времени, свидетельствующее об активации контактных факторов свертывания. Признаков скрытой тромбинемии уже не наблюдалось, о чем говорил нормальный уровень РФМК. Также регистрировалось увеличение содержания в плазме крови основного субстрата коагуляции – фибриногена (в 1,5 раза по сравнению с контролем и в 4,2 раза по сравнению однократной нагрузкой), что можно рассценивать, как проявление формирования «структурного следа» адаптации. Известно, что уровень фибриногена в большой степени зависит от концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, поскольку РФМК являются продуктом его фермен-

**Таблица 1**

Динамика изменений системы гемостаза при двухчасовых физических нагрузках ( $X \pm m$ )

Методы исследования	Контроль	Опыт-1	Опыт-2	Опыт-3
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	21,7 ± 0,5*	10,5 ± 0,8	49,5 ± 3,8	30,1 ± 1,8
		$p_{\kappa-1} < 0,001$	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Силиконовое время, с	220,4 ± 5,7*	237,0 ± 12,9	305,8 ± 18,0	197,4 ± 14,0*
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$	$p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Каолиновое время, с	84,1 ± 2,2*	82,4 ± 4,9*	115,8 ± 3,5	96,2 ± 2,2
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
Индекс диапазона контактной активации (ИДКА), %	60,7 ± 1,2*	65,1 ± 1,5	61,4 ± 1,5	48,5 ± 3,8
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{\kappa-3} < 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$
Активированное парциальное тромбопластиновое время свёртывания (АПТВ), с	21,8 ± 0,4	16,7 ± 0,3*	20,4 ± 0,4	21,0 ± 0,4
		$p_{\kappa-1} < 0,001$	$p_{\kappa-2} < 0,02$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$
Протромбиновое время, с	13,9 ± 0,2*	13,2 ± 0,3*	22,8 ± 0,8	21,9 ± 1,4
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Тромбиновое время, с	28,1 ± 0,7*	30,3 ± 1,4	44,3 ± 1,5*	24,9 ± 0,6
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
Эхитоксовое время, с	22,7 ± 0,5	15,9 ± 0,4	28,5 ± 0,8	29,5 ± 1,6
		$p_{\kappa-1} < 0,001$	$p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг %	3,3 ± 0,1*	3,2 ± 0,2*	3,4 ± 0,1*	3,8 ± 0,6*
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Содержание фибриногена, г/л	1,77 ± 0,07*	1,90 ± 0,10	1,04 ± 0,19	1,43 ± 0,09
		$p_{\kappa-1} > 0,05$	$p_{\kappa-2} < 0,002$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{\kappa-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$
Антитромбиновый резерв плазмы (АРП), %	103,0 ± 1,9	113,0 ± 4,1*	97,9 ± 2,1	102,3 ± 2,0
		$p_{\kappa-1} < 0,05$	$p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$	$p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Антитромбин III, %	97,3 ± 1,4	82,9 ± 5,1	86,9 ± 3,3*	84,1 ± 5,2
		$p_{\kappa-1} < 0,01$	$p_{\kappa-2} < 0,02$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{\kappa-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин.	332,1 ± 14,0*	458,0 ± 21,3	370,5 ± 38,5	340,0 ± 24,7
		$p_{\kappa-1} < 0,001$	$p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$	$p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: \* – обозначены признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению;  $p_{\kappa-1}$  – сравнение контроля и первой опытной группы,  $p_{\kappa-2}$  – сравнение контроля и второй опытной группы,  $p_{\kappa-3}$  – сравнение контроля и третьей опытной группы,  $p_{1-2}$  – сравнение первой и второй опытных групп,  $p_{1-3}$  – сравнение первой и третьей опытных групп.

Таблица 2

Динамика изменений системы гемостаза  
при восьмичасовых физических нагрузках ( $X \pm m$ )

Методы исследования	Контроль	Опыт-4	Опыт-5	Опыт-6
Индукцированная агрегация тромбоцитов, с	21,7 ± 0,5*	9,0 ± 0,6	25,4 ± 4,1	43,7 ± 3,8
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$
Силиконовое время, с	220,4 ± 5,7*	176,5 ± 18,5	204,7 ± 19,6	159,7 ± 10,7
		$p_{\kappa-4} < 0,05$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} > 0,05$
Каолиновое время, с	84,1 ± 2,2*	74,0 ± 4,8	80,9 ± 5,6	77,4 ± 4,9
		$p_{\kappa-4} > 0,05$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{\kappa-6} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$
ИДКА, %	60,7 ± 1,2*	56,4 ± 2,6	58,0 ± 3,9	51,1 ± 2,1
		$p_{\kappa-4} > 0,05$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} > 0,05$
АПТВ, с	21,8 ± 0,4	20,0 ± 0,4	18,9 ± 0,4*	21,4 ± 0,5
		$p_{\kappa-4} < 0,01$	$p_{\kappa-5} < 0,002$ $p_{4-5} < 0,05$	$p_{\kappa-6} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$
Протромбиновое время, с	13,9 ± 0,2*	12,4 ± 0,4	15,3 ± 1,2	29,2 ± 2,4
		$p_{\kappa-4} < 0,01$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$
Тромбиновое время, с	28,1 ± 0,7*	19,0 ± 0,5*	21,9 ± 1,1	63,7 ± 6,3
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} < 0,02$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$
Эхитоксовое время, с	22,7 ± 0,5	16,3 ± 0,6*	19,7 ± 1,4	35,0 ± 1,6
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} < 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$
РФМК, мг %	3,3 ± 0,1*	7,8 ± 1,8*	4,2 ± 0,4*	3,2 ± 0,2*
		$p_{\kappa-4} < 0,01$	$p_{\kappa-5} < 0,001$ $p_{4-5} > 0,05$	$p_{\kappa-6} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,02$
Содержание фибриногена, г/л	1,77 ± 0,07*	0,65 ± 0,13*	1,38 ± 0,09	2,72 ± 0,21
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,002$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$
АРП, %	103,0 ± 1,9	73,5 ± 1,9	107,9 ± 3,4	159,9 ± 7,3
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$
Антитромбин III, %	97,3 ± 1,4	64,6 ± 3,3	99,6 ± 4,1	78,0 ± 2,3
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$	$p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,01$
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин.	332,1 ± 14,0*	775,0 ± 71,6	477,5 ± 45,8	230,5 ± 38,7*
		$p_{\kappa-4} < 0,001$	$p_{\kappa-5} < 0,002$ $p_{4-5} < 0,01$	$p_{\kappa-6} < 0,01$ $p_{4-6} < 0,001$

Примечание: \* – обозначены признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению;  $p_{\kappa-4}$  – сравнение контроля и четвертой опытной группы,  $p_{\kappa-5}$  – сравнение контроля и пятой опытной группы,  $p_{\kappa-6}$  – сравнение контроля и шестой опытной группы,  $p_{4-5}$  – сравнение четвертой и пятой опытных групп,  $p_{4-6}$  – сравнение четвертой и шестой опытных групп.

тативного разрушения тромбином [4]. При этом фибринолитическая активность повышалась в 1,4 раза по сравнению с интактными животными и превышала аналогичный показатель, зарегистрированный после однократной нагрузки, более чем в три раза.

### Заключение

Таким образом, анализируя материал, полученный в ходе ежедневных физических тренировок, можно сделать вывод, что многократное воздействие одинакового по силе раздражителя устраняет рассогласование в отдельных звеньях системы гемостаза вплоть до снижения риска развития внутрисосудистого свёртывания крови, выявленное при однократной восьмичасовой нагрузке.

Двухчасовой режим многократных физических нагрузок уже на седьмой день воздействий сопровождается снижением активности тромбоцитарного и плазменного гемостаза, нормализацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови. Восьмичасовой режим физических воздействий сопровождается более выраженной гипоагрегацией и гипокоагуляцией, а также активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем, зарегистрированных лишь к тридцатому дню тренировок. Запоздывание стабилизации реакций системы гемостаза на новом адаптационном уровне можно рассматривать как необходимость более длительного адаптационного периода при действии на организм более интенсивного (в данном случае – по длительности воздействия) раздражителя.

### Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2008. – 292 с.

2. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. – М., Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2005. – 227 с.

3. Копаладзе Р.А. Методы эвтаназии экспериментальных животных – этика, эстетика, безопасность персонала // Успехи физиологических наук. – 2000. – Т. 31, № 3. – С. 79–90.

4. Момот А.П. Патология гемостаза. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 221 с.

5. Влияние длительных физических тренировок на параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Л.А. Ратникова, В.А. Метельская, Е.Ю. Зволинская, А.М. Олферьев, Д.М. Аронов, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 78–81.

6. Шахматов И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза // Фундаментал. исслед. – 2010. – № 3. – С. 144–150.

7. Physical activity for coronary heart disease: cardioprotective mechanisms and effects on prognosis / D. Scrutinio, F. Bellotto, R. Lagioia, A. Passantino // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 77–87.

8. Varro A, Baczko I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. Pflugers Arch. – 2010. – № 460. – P. 31–40.

9. Effect of air travel on exercise-induced coagulatory and fibrinolytic activation in marathon runners / B. Parker, A. Augeri, J. Capizzi, C. Troyanos, P. Kriz, P. D'Hemecourt, P. Thompson // Clin J Sport Med. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 126–130.

10. Menzel K, Hilberg T. Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects: effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic threshold // Eur J Appl Physiol. – 2011. – Vol. 111, № 2. – P. 253–260.

### Рецензенты:

Момот А.П., д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Барнаул;

Мамаев А.Н., д.м.н., с.н.с Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.