

ИНТЕГРАТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

DOI: 10.7868/S0869813918070079

ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ
СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© М. В. Кондашевская,¹ В. Э. Цейликман,² О. Б. Цейликман,²
М. В. Комелькова,² М. С. Лапшин,² П. О. Платковский,²
М. Е. Диатроптов¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия,
E-mail: marivladiko@mail.ru

² Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия

Используя модель воздействия предаторного стресса на половозрелых самцах крыс линии Вистар воспроизводили посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Базовые признаки ПТСР определяли по поведению животных в приподнятом крестообразном лабиринте. Зарегистрировано ПТСР-индуцированное снижение уровня циркулирующего кортикостерона, дистрофические изменения в печени, нарушение состояния гематологического баланса. Обнаруженные психосоматические нарушения не проявлялись у крыс, которым после стрессирования внутрибрюшинно вводили малые дозы гепарина (64 МЕ/кг). Полученные результаты могут послужить обоснованием для расширения клинического применения гепарина в малых дозах с целью предупреждения и лечения психосоматической патологии при ПТСР.

Ключевые слова: приподнятый крестообразный лабиринт, посттравматическое стрессовое расстройство, психоэмоциональные проявления, печень, гемостаза.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 7. С. 817—826. 2018

M. V. Kondashevskaya,¹ V. E. Tseilikman,² O. B. Tseilikman,² M. V. Komelkova,² M. S. Lapshin,² P. O. Platkovsky,² M. E. Diatroptov.¹ EFFECTS OF HEPARIN IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER IN EXPERIMENT. ¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia; e-mail: marivladiko@mail.ru; ² South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia.

Using the model of the effect of vital, predator stress on mature male Wistar rats post-traumatic stress disorder (PTSD) was reproduced. The basic signs of PTSD were determined from the behavior of animals in an elevated plus maze. PTSD-induced decrease in the level of circulating corticosterone, dystrophic changes in the liver, violation of the state of hematologic homeostasis were registered. The observed psychosomatic disturbances were not manifested in rats, which were injected intraperitoneally with small doses of heparin (64 IU / kg). The results obtained can serve as a justification for extending the clinical use of heparin in small doses with the aim of preventing and treating psychosomatic pathology in PTSD.

Key words: Wistar rats, elevated plus maze, posttraumatic stress disorder, psychoemotional manifestations, liver, hemostasis

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — тревожное расстройство, развивающееся после воздействия стрессорных событий, в которых возник серьезный физический или психический вред. ПТСР является одним из немногих заболеваний, имеющих определенное этиологическое происхождение — травматическое событие. Первоначально ПТСР рассматривалось как исключительно психическое расстройство, однако вскоре выяснилось, что при этом диагностируются соматические заболевания, такие как желудочно-кишечные, гепатобилиарные расстройства, гипертония, сердечно-сосудистые и другие заболевания [9, 12].

Эффективность транквилизаторов, антидепрессантов и других средств, применяемых для лечения классического набора астенотревожных или астенодепрессивных симптомов, развивающихся при ПТСР, не очень высока, они часто обладают нежелательными эффектами в отношении соматических заболеваний. Поэтому в настоящее время актуален поиск оптимальных лекарственных средств, характеризующихся наименьшим спектром побочных действий, а также полифункциональностью. Гепарин, применяющийся в клинической практике как антикоагулянт, обладает целым рядом свойств, выходящих за рамки антикоагулянтной системы. Оказывая дифференцированные эффекты в отношении многих биологически активных веществ, гепарин стимулирует или ингибирует их продукцию, что в конечном счете приводит к нормализации функций тканей и органов [3, 4].

Цель данной работы — изучить влияние курсового введения малых доз высокомолекулярного гепарина на морфофункциональное состояние печени, систему гемостаза, а также поведенческие нарушения, развивающиеся при моделировании посттравматического стрессового расстройства у самцов крыс линии Вистар.

МЕТОДИКА

Исследование выполнено в осенне-зимний период на 40 половозрелых самцах крыс линии Вистар (питомник Столбовая, исходная масса тела 180 ± 25 г), содержащихся в отдельных клетках по 10 особей. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных.

Было сформировано 4 группы животных: 1-я — крысы, у которых моделировали ПТСР, помещая их в условия воздействия запаха хищника (кошачьей мочи, предаторный стресс) в течение 10 суток по 10 мин ежедневно с последующим содержанием в течение 14 суток в обычных условиях (группа ПТСР); 2-я — животные, подвергаемые аналогичному стрессу, которым при содержании в обычных условиях в течение первых 10 суток 1 раз в день внутрибрюшинно вводили высокомолекулярный гепарин (Serva, Германия) (группа ПТСР + Геп, субстанция) в дозе 64 МЕ/кг (эквивалент человеческой дозы значительно ниже терапевтической); 3-я — крысы, которым аналогично и одновременно с предыдущей группой вводили гепарин без стрессирования (группа Геп); 4-я — интактные крысы. Дизайн эксперимента представлен на рисунке.

Для выявления поведенческих и психоэмоциональных проявлений развития ПТСР всех животных в конце эксперимента (на 24-й день) тестировали поодиночке в «приподнятом крестообразном лабиринте» (ПКЛ) в модифицированном М. В. Кондашевской варианте [3, 5]. В тесте ПКЛ регистрировали в течение 600 с: время нахождения в открытых и закрытых рукавах; локомоторную активность (ЛА — число зон, пересекаемых за 600 с); число и виды

Моделирование посттравматического стрессового расстройства — группа ПТСР

Стрессирование											Обычные условия										Забой			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25

Моделирование посттравматического стрессового расстройства с последующим введением гепарина — группа ПТСР + Геп

Стрессирование											Введение гепарина										Обычные условия		Забой	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25

Введение гепарина без предварительного стрессирования — группа Геп

Обычные условия											Введение гепарина										Обычные условия		Забой	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25

Контроль

Обычные условия																									Забой	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25		

Дизайн эксперимента — сроки и виды воздействий.

Решетка — тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте. Цифрами указаны дни эксперимента. Каждую из экспериментальных процедур проводили одновременно у соответствующих групп животных.

психоэмоциональных проявлений, разделенных на классы [3–5]. Для регистрации поведенческих и психоэмоциональных проявлений использовали компьютерную программу Labyrinth (авторы К. А. Никольская и А. И. Осипов). Вычисляли показатель тревожности (ПТ), разработанный М. В. Кондашевской [3] по формуле

$$\text{ПТ} = 100 - [(\text{ВОР}/600 + \text{ЧПЗ}/\text{ЧПП})/2],$$

где ВОР — время нахождения в открытых рукавах, 600 — время тестирования, с, ЧПЗ — число пройденных зон, ЧПП — число психоэмоциональных проявлений.

На 25-й день животных выводили из эксперимента, определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ) на полуавтоматическом анализаторе свертывания крови АСКа 2-01 «Астра», используя наборы реагентов «Технология-стандарт» (Россия). В сыворотке крови оценивали уровень кортикостерона, используя иммуноферментные наборы «IBL» (Германия); активность печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) спектрофотометрическим методом с помощью стандартных наборов реагентов фирмы «HUMAN» (Германия), которую выражали в международных единицах активности У/Л. Для гистологического исследования кусочки печени фиксировали в 10%-ном забуференном формалине. Часть кусочков печени заливали в парафин, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином; для выявления гликогена использовали метод А. Л. Шабадаша с проведением контрольных опытов с амилазой. Для выявления нейтральных жиров готовили срезы на микротоме-криостате и окрашивали суданом III. На микрофотографиях срезов печени, полученных с помощью микроскопа «Axioptan 2 imaging», проводили определение оптической плотности окраски срезов печени на стандартной площади (100 мкм²), используя компьютерную программу ImageJ.

Начало стрессирования, тестирование в ПКЛ и выведение животных из эксперимента (передозировкой диэтилового эфира) производили в день акрофазы (максимального уровня) инфрадианного ритма кортикостерона в крови, имеющего 4-суточный период. Ранее был разработан календарь, позволяющий вычислить акрофазу биоритма кортикостерона, и было показано, что биоритм кортикостерона совпадает по периоду и фазе с ритмом локомоторной активности [2, 5].

Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ Statistica 8.0. В связи с отсутствием нормального распределения множественные статистически значимые различия определяли с помощью критерия Краскела—Уолисса, который предназначен для проверки разности медиан нескольких выборок. Для парных сравнений экспериментальных групп применяли U-критерий Манна—Уитни. Результаты выражали как Me (Q_n, Q_b) — медиана, нижний и верхний квартили. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При морфологическом исследовании печени установлено, что у крыс всех групп балочное и дольковое строение органа оставалось сохранным. Отчетливо просматривались границы клеток. Однако при моделировании ПТСР только у группы крыс ПТСР выявлена крупно-, средне- и мелкокапельная жировая

Таблица 1

Морфометрические и биохимические показатели печени и свертывающей системы крови крыс при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) и при введении гепарина (Геп) Me (Q_н; Q_в)

Показатель/Группа	Контроль	ПТСР	ПТСР + Геп	Геп
Оптическая плотность окраски на жиры, усл. ед.	98.3 (69.2; 118.2)	131.1* [^] # (117.1; 161.3)	101.2 (74.3; 119.3)	106.1 (76.9; 114.8)
Оптическая плотность окраски на гликоген, усл. ед.	199.8 (179.9; 208.5)	140.3* [^] # (114.3; 177.9)	195.7 (171.6; 218.3)	189.8 (159.2; 214.2)
АСТ U/L	85.4 (65.4; 105.3)	109.8* [^] # (88.7; 181.5)	91.4 (66.4; 109.3)	98.8 (59.2; 154.5)
АЛТ U/L	41.4 (20.2; 61.1)	52.4* [^] # (38.7; 76.5)	42.2 (33.1; 51.3)	45.2 (30.2; 62.2)
АЧТВ, с	28.9 (26.4; 31.3)	16.5* [^] # (9.4; 24.6)	27.3 (19.3; 32.7)	30.3 (22.6; 37.1)
ТВ, с	17.9 (16.2; 19.3)	11.9* [^] # (9.8; 18.5)	17.4 (15.9; 19.9)	18.3 (15.7; 21.7)

Примечание. АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ТВ — тромбиновое время. * $p \leq 0.05$ — достоверно значимые отличия от контроля, [^] $p \leq 0.05$ — от группы животных, которым вводили гепарин в дозе 64 МЕ/кг (Геп), # $p \leq 0.05$ — от группы животных, которым вводили гепарин при моделировании ПТСР (ПТСР + Геп).

дистрофия, в связи с чем оптическая плотность срезов печени этой группы превышала контрольные значения в 1.3 раза (табл. 1). Кроме того, судя по данным оценки оптической плотности окраски, у этой группы крыс при гистохимическом выявлении гликогена отмечено достоверно значимое снижение содержания этого полисахарида в 1.4 раза по сравнению с контролем (табл. 1). Морфологические изменения в печени крыс этой группы сопровождались повышением активности трансаминаз в крови: активность АСТ и АЛТ увеличилась на 28.6 и 26.6% соответственно. Исследование морфологических, морфометрических и биохимических показателей групп крыс, которым вводили гепарин (группы ПТСР + Геп и Геп), не выявило существенных отличий от контроля (табл. 1).

Достаточно давно известна теснейшая взаимосвязь состояния печени с системой гемостаза [4]. В связи с тем что в этом органе вырабатываются многие факторы свертывающей и противосвертывающей системы, логично было предположить, что указанные выше дистрофические процессы в печени крыс группы ПТСР явились одной из причин нарушений в системе гемостаза. О расстройстве этой системы можно было судить по показателям АЧТВ и ТВ, значения которых снизились по сравнению с контролем на 57.1 и 66.5% соответственно (табл. 1). В то же время, определено, что курсовое введение гепарина после моделирования ПТСР (группа ПТСР + Геп) приводило к нормализации гемостаза, поэтому все регистрируемые показатели у этой группы крыс не имели достоверно значимых отличий от контроля, а также животных, которым вводили гепарин без стрессирования (группа Геп, табл. 1).

При тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) было установлено, что крысы группы ПТСР характеризовались наименьшим среди

Таблица 2

Показатели тревожно-депрессивного состояния крыс при моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и их нормализация при введении малых доз гепарина после стрессирования (ПТСР + Геп): тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте и уровень кортикостерона в сыворотке крови Me (Q_H ; Q_B)

Показатель/Группа	Контроль	ПТСР	ПТСР + Геп	Геп
Время нахождения в открытых рукавах, с	181.5 (125.1; 280.2)	108.1*^# (20.1; 185.2)	192.4 (75.1; 267.3)	174.1 (90.3; 265.2)
Контекстные проявления (число за 600 с)	19.5 (8.1; 24.7)	24.6*^# (17.3; 28.8)	10.7 (5.5; 15.1)	16.4 (9.3; 21.7)
Пассивно-оборонительные проявления (число за 600 с)	0.66 (0.2; 1.2)	1.7*^# (0.8; 3.9)	0.9 (0.2; 1.6)	0.58 (0.2; 1.8)
Активно-оборонительные проявления (число за 600 с)	0.26 (0.1; 0.5)	1.1*^# (0.39; 1.6)	0.4 (0.1; 0.8)	0.3 (0.1; 0.6)
Локомоторная активность (число зон за 600 с)	164.3 (101.1; 328.3)	96.7* (47.8; 101.4)	109.9 (84.1; 130.2)	117.2 (85.8; 165.9)
Показатель тревожности, усл. ед.	74.4 (44.9; 87.6)	89.6*^# (84.8; 94.8)	72.5 (43.6; 85.1)	79.7 (73.7; 85.7)
Кортикостерон, нмоль/л	419.9 (387.6; 576.6)	241.6*^# (154.7; 383.8)	379.1 (288.9; 459.2)	369.6 (285.7; 445.9)

Примечание. * $p \leq 0.05$ — достоверно значимые отличия от контроля, ^ $p \leq 0.05$ — от группы животных, которым вводили гепарин (Геп), # $p \leq 0.05$ — от группы животных, которым вводили гепарин при моделировании ПТСР (ПТСР + Геп).

всех групп временем нахождения в открытых рукавах ПКЛ, а также наиболее низкой локомоторной активностью (ЛА, табл. 2). Используя регистрацию расширенного спектра психоэмоциональных проявлений, мы выявили достоверно значимое увеличение числа контекстных проявлений (табл. 2). Существенное возрастание пассивно- и активно-оборонительных реакций достаточно определенно указывало на состояние невроза и стресса у этих крыс (табл. 2). Следует отметить, что 7 крыс из этой группы демонстрировали за время тестирования от 1 до 12 реакций замиранья (пассивное избегание), 3 крысы проявили реакцию активного избегания — по несколько раз выпрыгивали из лабиринта. Достаточно убедительно признаки состояния повышенной тревожности у животных группы ПТСР проявились также и в достоверном повышении на 20.4% величины комплексного показателя — показателя тревожности по сравнению с контролем (ПТ, табл. 2).

При введении гепарина после стрессирования (ПТСР + Геп) крысы осваивали пространство лабиринта значительно быстрее, чем группа ПТСР, однако исследовательская активность и соответственно ЛА статистически значимо не отличалось от контроля. Все регистрируемые поведенческие и психоэмоциональные показатели свидетельствовали об отсутствии признаков тревожности (табл. 2). Сходное поведение демонстрировали и животные, которым вводили гепарин без стрессирования (Геп, табл. 2).

Все зарегистрированные изменения у животных, находящихся в состоянии, аналогичном при ПТСР у людей, сопровождались значительным (на 42.4%) снижением уровня кортикостерона в сыворотке крови (табл. 2). В то же время, у групп крыс, которым вводили гепарин (ПТСР + Геп и Геп), содержание кортикостерона кардинально не отличалось от контроля (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования выявили существенные отличия морфофункционального состояния печени, биохимических, гематологических и гормональных показателей крови, а также поведения крыс при моделировании ПТСП от интактных животных и, что особенно важно, от животных, у которых моделировали ПТСП, а затем вводили малые дозы гепарина.

Как известно, стрессорная реакция во многом определяет развитие морфологических, функциональных и биохимических изменений печени, играющих стратегическую роль в регуляции биологически активных веществ, участвующих во многих процессах, происходящих в организме животных и человека [11]. В нашем эксперименте при моделировании ПТСП наблюдалось увеличение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови, что обычно связывают с деструкцией мембранных структур гепатоцитов и их цитолизом, вызванным перекисным окислением липидов [10]. Усиление окислительной модификации белков и жиров в печени могло быть причиной обнаруженного нами нарушения метаболизма и транспорта жиров и углеводов, проявившихся в виде жировой дистрофии и снижения содержания гликогена в гепатоцитах. Печень является одним из наиболее важных органов, накапливающих и поставляющих для использования в различных процессах энергоемкие вещества, большая часть которых представлена гликогеном [13]. Одной из причин элиминации энергетических трофических веществ из печени при ПТСП, очевидно, является расходование энергии на формирование генерализованной адаптивной реакции организма. Как выяснилось, в эту реакцию оказалась вовлечена также система гемостаза. Нами было установлено, что тест АЧТВ, составляющий у крыс, так же как и у людей, в норме 21—35 с и позволяющий судить об эффективности внутреннего механизма свертываемости крови, выявил укорочение, указывающее на преобладание гиперкоагуляции, т. е. ускорения образования фибринового сгустка при ПТСП. Второй тест — тромбиновое время (ТВ) в отличие от АЧТВ не реагирует на внутренний или внешний путь активации фактора II (протромбина) и составляет в норме у крыс, так же как и у людей, 15—19 с. ТВ позволяет судить о длительности формирования кровяного сгустка, что зависит от количественных и качественных характеристик фибриногена, а также от наличия антикоагулянтов в крови. ТВ при моделировании ПТСП оказалось ниже нормы, что может свидетельствовать как о возможном снижении уровня антикоагулянтов, увеличении содержания фактора I (фибриногена), так и о повышенной продукции протромбина, приводящей к излишнему образованию тромбина. Выявленные нами отклонения в системе гемостаза, а также нарушения морфофункционального состояния печени крыс группы ПТСП, являются факторами риска развития сердечно-сосудистых нарушений, стеатоза, а также усугубления тяжести других сопутствующих заболеваний [9].

Зарегистрированные дефекты адаптации — нарушение липидного обмена и гемокоагуляции — характерны для пациентов с клиническими признаками ПТСП [14], они входят в сферу лечебного регуляторного влияния гепарина, который играет большую роль в процессах транспорта, продукции и метаболизма липопротеидов, а его антикоагулянтные свойства отлично известны [4]. Все это обосновывает применение этого естественного полиэлектrolита в данном эксперименте. Следует отметить, что гепарин устойчив к действию многих протеолитических ферментов. Несмотря на довольно быструю элиминацию из циркулирующей крови, достаточная длительность действия этого полиэлектrolита обусловлена его способностью образовывать комплексные структуры

с сигнальными молекулами. Важно также, что при определенных условиях гепарин может высвобождаться из одних комплексных структур и образовывать комплексы с другими веществами, изменяя их биологическую активность [4]. В наших предыдущих работах показано, что гепарин способен проявлять весь спектр своих эффектов даже в очень незначительных дозах [4].

Часто одной из причин элиминации энергетических трофических веществ из печени является расходование энергии на психоэмоциональные проявления тревожности, которые мы обнаружили при тестировании животных группы ПТСР в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Многоуровневый диапазон снимаемых нами показателей поведения и расширенного спектра психоэмоциональных проявлений крыс при моделировании ПТСР позволил выявить состояние невроза, стресса и тревоги/депрессии, во многом аналогичные таковым при ПТСР у человека [1]. Увеличение числа ориентировочных реакций у этих животных может свидетельствовать о нарушении способности к ориентации в пространстве, а также о расстройстве когнитивных механизмов, связанных с процессом принятия решения при выборе направления движения. В то же время введение гепарина при моделировании ПТСР приводило к нормализации поведения и снижению числа психоэмоциональных проявлений. Аналогичное поведение демонстрировали и крысы, которым вводили гепарин без предварительного стрессирования. Снижение числа психоэмоциональных проявлений в наших предыдущих работах было связано с ускорением освоения пространства среды и форсированием выработки пищедобывательного поведения в многоальтернативном и радиальном лабиринтах [4, 6, 8]. Можно предположить, что гепарин, обладающий возможностью проходить через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на нейромедиаторные процессы в мозге, способствовал улучшению ориентации в пространстве и ускорению принятия решения при выборе направления движения у крыс группы ПТСР + Геп [4, 6, 8]. В частности, ранее нами была установлена способность гепарина образовывать комплексные соединения с серотонином и норадреналином, играющими большую роль в патогенезе ПТСР [4].

Достаточно давно известно, что ведущим фактором патогенеза многих дизадаптивных состояний, в том числе ПТСР, является дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) — основного механизма адаптации организма к любым воздействиям. Большинство разновидностей стресса приводит к гиперактивации ГГАС, развивающейся в результате десенситизации глюкокортикоидной отрицательной обратной связи, и только при ПТСР формируется ее сенситизация. R. Yehuda и соавт. [14] установили, что при ПТСР наблюдается инактивация ГГАС, объясняющаяся развитием патологической быстрой отрицательной обратной связи, характеризующейся форсированным торможением выброса глюкокортикоидов и, по нашим данным, ингибированием секреции этих гормонов [7]. В нашей предыдущей работе было установлено, что это торможение обусловлено состоянием дисфункции коры надпочечников, выражающейся в истончении пучковой зоны и дистрофических изменениях адренокортикоцитов [7]. В связи с установленным фактом снижения уровня циркулирующих глюкокортикоидов, R. Yehuda и соавт. [14] рассматривают это в качестве важного фактора патогенеза у пациентов с ПТСР и в экспериментальных исследованиях для характеристики адекватности модельных аналогов этой патологии у животных. Следует отметить, что в настоящем исследовании применение витального, predatorного стресса привело к ярко выраженному снижению уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс по установленному этими исследователями и нами сценарию. Вероятно, гепарин способствовал перестройке нарушенных

регуляторных механизмов ГГАС, что создало условия восстановления уровня кортикостерона.

Таким образом, в настоящей работе установлено, что, используя предаторный стресс при моделировании ПТСР, у крыс наблюдается формирование генерализованной реакции организма, проявляющейся прежде всего в поведенческих признаках тревожности и снижении уровня кортикостерона в сыворотке крови. На соматическом уровне происходит нарушение комплекса механизмов, обеспечивающих углеводно-жировой обмен в клетках печени, а также усиление прокоагулянтной активности крови. Курсовое введение малых доз гепарина, вероятно, ограничило гиперактивацию стресс-реализующих систем, реципрокно воздействуя на стресс-лимитирующие системы, что предупредило развитие гематологических нарушений, дисфункции гепатоцитов и оптимизировало энергетические затраты. В связи с этим гепарин, применяемый в малых дозах, можно рассматривать как перспективный полифункциональный препарат для эффективной фармакологической коррекции нарушений при действии экстремальных факторов психотравмирующего характера.

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России № 17.7255.2017/8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Аксёнов М. М., Жигинас Н. В., Петрова Ю. В. Посттравматическое стрессовое расстройство при некоторых видах профессиональной деятельности: постановка проблемы. Вестн. Томского гос. пед. ун-та. 5(146) : 117—122. 2014.

[2] Диатроптов М. Е., Кондашевская М. В. Инфранианная ритмика показателей физиологических и метаболических процессов у самцов крыс Вистар. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 98(3) : 410—416. 2012.

[3] Кондашевская М. В. Экспериментальная оценка влияния малых доз гепарина на поведение и морфофункциональное состояние печени крыс Вистар при посттравматическом стрессовом расстройстве. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 164(10) : 490—494. 2017.

[4] Кондашевская М. В. Гепарин — новая парадигма эффектов действия. М. Студия МДВ. 2011.

[5] Кондашевская М. В., Пономаренко Е. А. Характеристика поведенческих изменений, сопровождающихся снижением уровня кортикостерона при посттравматическом стрессовом расстройстве. Использование новых моделей и методов тестирования в эксперименте. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103(1) : 61—70. 2017.

[6] Кондашевская М. В., Кудрин В. С., Маликова Л. А., Клодт П. М., Макарова О. В. Влияние однократного и курсового введения малых доз высокомолекулярного гепарина на уровень содержания нейромедиаторов в мозге крыс Вистар. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 141(5) : 599—601. 2006.

[7] Кондашевская М. В., Цейликман В. Э., Манухина Е. Б., Дауни Г. Ф., Комелькова М. В., Лащин М. С., Самойлов Е. А., Попков П. Н., Алилуев А. В., Васильева М. В., Курганов А. С., Козочкин Д. А., Мальцева Н. В., Цейликман О. Б. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103(7) : 808—818. 2017.

[8] Кондашевская М. В., Чепурнова Н. Е., Чепурнов С. А., Кудрин В. С., Клодт П. М. Новые аспекты действия гепарина. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 130(6) : 1134—1137. 2000.

[9] Пальцев А. И., Торгашев М. Н., Попова О. С. Патология желудочно-кишечного тракта и абдоминальные боли у ветеранов боевых действий. Терапевт. архив. 85(2) : 36—42. 2013.

[10] Роденкова О. С. Оценка влияния симвастатина на показатели перекисного окисления липидов, функциональное состояние печени и возможность коррекции полученных изменений назначением антиоксиданта. Рос. медико-биол. вестн. им. И. П. Павлова. 1 : 30—35. 2006.

[11] Цейликман В. Э., Цейликман О. Б. Стресс и неспецифический реактивный гепатит: монография. Челябинск. Изд-во ЮУрГУ. 2008.

[12] American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth. Arlington, VA: Am. Psychiat. Publ. (DSM-V). 271—280. 2013.

[13] Suzuki T., Shinjo S., Arai T., Kanai M., Goda N. Hypoxia and fatty liver. World J. Gastroenterol. 20(41) : 15 087—15 097. 2014.

[14] Yehuda R. Neuroendocrine aspects of PTSD. Handb. Exp. Pharmacol. 169 : 371—403. 2005.

Поступила 5 II 2018
После доработки 4 IV 2018