

ORIGINAL ARTICLE

Hemorrhagic Shock and Stress - Cause and Consequence of Hemorheology Disturbances on the Example of the Changes in Erythrocyte Aggregation

Mantskava M.M., Momtselidze N.G., Davlianidze N.Sh. and Mitagvaria N.P.

I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Department of Blood Circulation and Metabolism, Tbilisi, Georgia, 0160

*E-Mail: mantskavamaka@rambler.ru

Received February 7, 2014

Stress, being the general reaction of the organism to the physical and psychological effects, accompanies all the stages of somatic and psychic formation. Hemorrhagic shock occurring at blood loss appears to be a powerful stress for the organism. The origin (emergence) and spread of stress reactions are characterized by the features of the macro- and microcirculation. In stressful situations the crisis of blood circulation affects the functions of hemorheological disorders, as well as appears to be a consequence of the shock. We were the first to combine these two problems. The dilemma has been built. Blood loss, being a cause of hemorrhagic shock development while spending adaptive energy would result in more slack development of stress stages, or the body who has received the stress from the outside, will be more subjected to hemorrhagic shock. The following specific objectives were set to answer this question: to ascertain the intensity of the transition from the lower grade of stress to higher due to the development of hemorrhagic shock and to investigate the hemorheological properties of blood at different stages of hemorrhagic shock and at different grades of stress. Experimental stress was induced by heating (hyperthermia). The erythrocyte aggregation increased as the blood volume quantity grew at the bleeding, i.e. with the increasing of shock stages by 10%, 25% and more than 110% compared to the control. When heated the erythrocyte aggregation increased with the transition of stress from one grade to another by 5%, 20% and 80% compared to the control and the increase of the amount of discharged blood was exacerbated at the first and second grades of the stress. During the third grade, even at low blood discharge the aggregation critically increased. The data obtained have shown that at hemorrhagic shock the stress developed according to the amount of blood loss, while in the stressful individuals of first and second grades, depending on the state of shock the aggregation increased analogously, but more intensely. The stress of third grade completely disturbed blood hemorheology even at the first stage of shock and induced lethality. The hemorrhagic shock, expending adaptive energy, stimulated the development of stress stages, but lethality occurred as a result of a critical blood loss. The organism receiving an external stress, was more exposed to hemorrhagic shock and lethality. Our findings appear to be only the first experimental session of this problem. Further research in this direction may shed light on the development of hemorheological component of stress reactions. Probably, this will be the basis of the preventive measures at risk factors for the development of hemorrhagic shock of various etiologies, as well as in the evaluation of stressful situations of various nature.

Key words: aggregability, hyperthermia, stress, shock, erythrocyte

ORIGINAL ARTICLE

Геморрагический Шок и Стресс – Причина и Следствие Нарушения Гемореологии на Примере Изменения Эритроцитарной Агрегируемости

Манцкава М.М, Момцелидзе Н.Г., Давлианидзе Л.Ш.

Митагвария Н.П.

Центр экспериментальной биомедицины им. И.Бериташвили, департамент
кровообращения и метаболизма, Тбилиси, Грузия, 0160

*E-Mail: mantskavamaka@rambler.ru

Поступила в редакцию 7 февраля 2014 г.

Стресс, являясь общей реакцией организма на физическое и/или психологическое воздействие, сопутствует всем этапам соматического и психического становления. Геморрагический шок, наступающий при кровопотерях является мощным стрессом для организма. Возникновение и распространение стрессовых реакций характеризуется особенностями в макро- и микрокровообращении. Кризис кровообращения отражается на нарушениях гемореологических функций при стрессовых ситуациях, а также является следствием шоковых. Нами были впервые объединены эти две проблемы. Была выстроена дилема. Кровопотеря, являясь причиной развития геморагического шока, затрачивая адаптационную энергию, повлечет за собой более вялое развитие стадий стресса или же организм, получавший стресс извне будет более подвержен геморагическому шоку. Для ответа на этот вопрос нами были сформированы конкретные задачи: констатировать интенсивность перехода рангов стресса от низшего к высшему в связи с развитием геморагического шока и исследовать гемореологические свойства крови при разных стадиях геморагического шока при различных рангах стресса. Экспериментальный стресс вызывался путем нагревания (гипертермия). Агрегация эритроцитов увеличивалась по мере увеличения количества крови при кровепускании, т.е. по мере возрастания стадий шока на 10%, 25% и более 110 % по сравнению с контролем. При нагревании агрегируемость увеличивалась по мере перехода стресса из ранга в ранг на 5%, 20% и 80 % по сравнению с контролем и увеличение усугублялось количеством выпускаемой крови при первом и втором рангах стресса. При третьем ранге даже при малом кровепускании агрегируемость критически возрастала. Полученные данные показали, что при геморагическом шоке стресс развивался соответственно количеству потерянной крови, у стрессовых особей первого и второго рангов в зависимости от шокового состояния агрегируемость возрастала аналогично, но более интенсивно. Стресс третьего ранга полностью нарушал гемореологию крови даже при первой стадии шока и вызывал летальность. Геморагический шок, затрачивая адаптационную энергию, стимулировал развитие стадий стресса, но летальность наступала вследствие критической кровопотери. Организм, получавший стресс извне был более подвержен геморагическому шоку и летальности. Наши выводы являются лишь первой экспериментальной сессией этой проблемы. Продолжение исследований в этом направлении возможно прольют свет на гемореологическую составляющую развития стрессовых реакций. Вероятно, это ляжет в основу превентивных мероприятий при риск-факторах развития геморагического шока различной этиологии, а также и при оценке стрессовых ситуаций различной природы.

Key words: aggregability, hyperthermia, stress, shock, erythrocyte

По данным ВОЗ, проблема пациентов с различными видами шока занимает третье место (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). Бурный рост технического прогресса и вооруженности современного общества, урбанизация городов, техногенные катастрофы, природные катаклизмы, локальные и террористические войны способствуют увеличению числа таких пациентов. Все перечисленные факторы являются сильными стрессорами и стимулируют возникновение и распространение стресса. Стресс, являясь общей реакцией организма на физическое и/или психологическое воздействие, сопутствует всем этапам соматического и психического становления. Геморрагический шок, наступающий при кровопотерях является мощным стрессом для организма. Стресс имеет три стадии, каждая из которых характеризуется особенностями в невро-эндокринном функционировании. Возникновение и распространение стрессовых реакций обеспечивается адекватным кровообращением, что в свою очередь зависит от отлаженных гемореологических и коагуляционных механизмов. При геморрагическом шоке возникает кризис макро- и микрокровообращения. Это отражается на нарушениях гемореологических функций: изменяются функции эритроцита, в частности: агрегируемость и способность к деформации; изменяется количество эритроцитов, изменяется вязкость плазмы. Это сложная медико-биологическая проблема развивается в шаг за шагом при стрессовых ситуациях, а также является следствием шоковых. Изучение стресса в течении последних столетий пролило свет на механизм, этиологию и патогенез стресса, как

патологического процесса. Разработка проблемы стресса с позиций современной науки является одной из самых актуальных, наряду с увеличенным интересом прикладной медицины к проблеме изучения патогенных механизмов шока. Нами были впервые объединены эти две проблемы. Вероятно, ниже описанные эксперименты положат начало исследованиям в этом направлении.

С современной точки зрения шок развивается в соответствии с теорией стресса Г. Селье и рассматривается как патологический процесс, развивающийся в ответ на воздействие чрезвычайных раздражителей и сопровождающийся прогрессивным нарушением жизненно важных функций нервной системы, дыхания, обмена веществ и кровообращения (Селье, 1960; Селье, 1972). По сути, это срыв компенсаторных реакций организма в ответ на повреждение. Согласно этой теории, чрезмерное воздействие на организм вызывает в нём специфические и неспецифические реакции. Первые зависят от характера воздействия на организм. Вторые - только от силы воздействия. Неспецифические реакции при воздействиях сверхсильного раздражителя (общий адаптационный синдром) протекает всегда однотипно, в три стадии: 1. стадия компенсированная (обратимая); 2. стадия декомпенсированная (частично обратимая, характеризуется общим снижением резистентности организма и даже гибелью организма); 3. стадия терминальная (необратимая, когда никакие терапевтические воздействия не могут препятствовать летальному исходу) (Schkade, Schultz, 2003; Щербатых, 2007). Таким образом, шок является проявлением неспецифической реакции

организма на чрезмерное воздействие.

Сопоставив выше изложенное, была выстроена дилемма. Кровопотеря, являясь причиной развития геморрагического шока, затрачивая адаптационную энергию, повлечет за собой более вялое развитие стадий стресса или же организм, получавший стресс извне будет более подвержен геморрагическому шоку. Для получения ответов на вопросы и выводов нами были сформированы конкретные задачи: констатировать интенсивность перехода рангов стресса от низшего к высшему в связи с развитием геморрагического шока и исследовать гемореологические свойства крови при разных стадиях геморрагического шока при различных рангах стресса. Ответив на эти вопросы, станет возможным осмыслить недостаточно изученные моменты возникновения шоковых и стрессовых явлений, сопряженных с гемореологическими свойствами крови. Этим положим начало новому подходу к проблеме шока и стресса, как двоякозависимого явления, развивающегося с одной стороны при нарушениях гемореологической системы, а с другой стороны, вызывая ее нарушения.

MATERIALS AND METHODS

Опыты проводились на белых беспородных крысах обеих полов массой 250 - 300 г. Исследование проводилось в две серии: серия А и серия Б. Лабораторно-экспериментальное исследования реологических свойств крови на примере агрегации эритроцитов проводилось всем экспериментальным особям. Для дальнейшей математической обработки и интерпретации данных замеры индекса агрегации в зависимости от подгрупп условно обозначим буквами "а" и "б" с

соответствующими индексами стадий шока и рангов стресса. Серия А. В группе наркотизированных животных ($n_1=15$) путем стандартного кровепускания из бедренной артерии осуществлялось моделирование геморрагического шока разных стадий. Забор выпускаемой крови 2,5 мл; 3,5 мл; 5 мл соответствовал первой стадии, второй и третьей стадии геморрагического шока соответственно (Манцкава и др., 2013). В подгруппах измерялся коэффициент агрегируемости эритроцитов (соответственно первая стадия – а1, вторая – а2, третья стадия – а3). Для описания стрессоустойчивости и стадий формирования стресса проводилось визуальное наблюдение дыхания и микроциркуляции животного. Кровоток наблюдался в брыжейке с помощью микроскопа „Ortoplan“ с объективом 170/-Plato (x6.3) фирмы „Leitz“ (Германия). Серия Б. Часть из общего числа крыс ($n_2 = n - n_1 = 60 - 15 = 45$) до эксперимента с кровепусканием подвергалась различным рангам стресса. В группе n_2 замер агрегируемости эритроцитов осуществлялся три раза до начала моделирования шока: при стрессе первого ранга (б1), второго (б2) и третьего, переходящего в четвертый (б3). Ранги определялись симптомно, клиническими проявлениями. На протяжении геморрагического шока у стрессовых животных на разных стадиях измерялась агрегируемость. При первой стадии шока замер обозначался как б1а1; при второй стадии шока, - как б1а2; при третьей стадии шока - как б1а3; аналогично на второй стадии моделирования шока с различными рангами стресса (замеры б2а1, б2а2, б2а3) и также для третьей стадии (замеры б3а1, б2а2, б3а3). Моделирование стресса происходило путем

нагревания животных в специализированной гипертермической камере, температура в которой поддерживалась на уровне, необходимом для того, чтобы ректальная температура была 40° С градусов, 41°С - 42° С, и выше 42,5°С (Ефремов и др., 2001). Таким образом моделировался стресс первого, второго и третьего рангов соответственно. Измерение агрегации эритроцитов проводилось при помощи "Georgian method" (Mchedlishvili et al., 1993). Во всех подгруппах было одинаковое количество животных, и из-за стандартизации и тщательного отбора испытуемых, особей с артефактами не было. Контрольная группа состояла из 5 животных с соответствующей общей массой тела и однородным с испытуемыми условиями ухода. Анализ данных проводился статистическими программами Origin 4.1. (Microcat. Software. Inc) и Microsoft Excel. По каждому показателю проводилось сравнение среднего арифметического значения для изучаемых групп. Значимость различий средних арифметических ранжированных критериев при нормальном распределении оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Пирсона.

RESULTS

В опытах серии А агрегация эритроцитов увеличивалась по мере увеличения кроличества крови при кровопотерях, т.е. по мере возрастания стадий шока на 10%, 25% и более 110% по сравнению с контролем. См. таблицу 1. В опытах серии Б при нагревании (экспериментальная гипертермия) агрегируемость увеличивалась по мере перехода из ранга в ранг на 5%, 20% и 80 % по сравнению с контролем и увеличение усугублялось количеством выпускаемой крови при первом и втором рангах стресса. См. таблицу 2. При третьем ранге даже при малом кровепускании агрегируемость критически возрастает. Полученные данные показали, что при геморрагическом шоке стресс развивался соответственно количеству потерянной крови (Серия А). У стрессовых особей первого и второго рангов в зависимости от шокового состояния агрегируемость возрастает аналогично серии А, когда особей не подвергали нагреванию, но более интенсивно. Стресс третьего ранга полностью нарушает гемореологию крови даже при первой стадии шока и вызывает летальность (Серия Б). Все результаты достоверны.

Таблица 1. Средние значения агрегируемости эритроцитов при экспериментальном шоке, и вызванном им стрессе и длительность пребывания в рангах стресса опытных животных. Серия А.

кровопускание, мл/ соответствующие стадии шока	агрегация, %	количественное и качественное описание стресса / соответствующий описанию ранг	длительность прибывания в ранге стресса, мин
2.5/ первая	$a_1=16.6\pm 3.12$	учащение дыхания, усиление кровотока/ первый	5
3.5/ вторая	$a_2=19.0\pm 2.08$	упорядочение дыхания, открытие слепых капилляров/ второй	15
5.0/ третья	$a_3=32.0\pm 3.32$	поверхностное дыхание, замедление кровотока, закрытие капилляров, увеличение числа стазированных/ третья	летальность не наступает (5 мин)

Таблица 2. Средние значения агрегируемости эритроцитов при стрессе (гипертермия), при экспериментальном шоке у стрессовых опытных животных при различных рангах стресса и стадий шока. Серия Б.

ректальная температура при гипертермии, °C / соответствующий ранг стресса	агрегируемость, %	кровопускание, мл/ соответствующие стадии шока	агрегируемость, %		
40°C/первый	б1=15.5±1.2	2.5/первая	б1а1=20±2.1		
		3.5/вторая	б1а2=26±2.0		
		5/третья	б1а3=30±3.2		
41°C-42°C/второй	б2=18.4±1.8	2.5/первая		б2а1=21±1.7	
		3.5/вторая		б2а2=28±2.5	
		5/третья		б3а3=30±1.7	
43°C/третий	б3=24.0±2.3	2.5/первая			б3а1=32±3.5
		3.5/вторая			б3а2=40±5.2
		5/третья			б3а3=60±5.7

DISCUSSION

Опираясь на полученные результаты, отчетливо видно, что шоковое состояние нарушает микроциркуляцию и следственно гемореологию крови. Однако при гипертермии нарушение гемореологии по сравнению с аналогичным при шоке можно считать более стертым. Это объяснимо адаптационной способностью живого организма и „аларм-стадии“ стресса, что в новейшей литературе упоминается как „hormesis“ (Kennard, 2008; Митагвария и др., 2013; Cornelius *et al.*, 2013). Но на фоне стресса геморрагический шок протекает более агрессивно, приводя к большому числу летальности. Часто гипертермию, иногда кровопускание (при некоторых формах гипертонической болезни, при застое в малом кругу кровообращения, при эритремии) рассматривают как лечебные мероприятия, однако оба этих явления - это мощный стресс для организма.

Каким бы ни был стресс, „хорошим“ или „плохим“, эмоциональным или физическим (или тем и другим одновременно), воздействие его на организм имеет общие неспецифические

черты: мобилизацию адаптационных возможностей, которые ограничены, стадия сопротивляемости, стадия истощения. Современное предстваление стадий стресса имеет четыре ранга. Эмоциональные и поведенческие изменения, деформация социализации, краткосрочность этих явления, является стрессом превого ранга („аларм-реакция“). Дальнейшая мобилизация глубинных ресурсов и кардинально перестраивание всех механизмов и систем адаптации приводит к невольному, неосознаному уходу от угрожающих экстремальной обстоятельств. Это стресс второго ранга. Если глубинные адаптационные ресурсы не побеждают болезненные состояния при втором ранге, то вслед за первой и второй ступенями трансформации стресс переходит на третий, когда развиваются болезни стресса, и четвертый, когда наступает смерть (Китаев-Смык, 1983; Китаев-Смык, 2009).

По классификации А.Г. Рябова шок имеет три степени развития: 1-ая - компенсированный шок, 2-ая - декомпенсированный обратимый шок, 3-ая - декомпенсированный необратимый шок. По

шоковому индексу Альговера отличают четыре степени, начиная с легкой до крайне тяжелой (Рябов, 1983; Мюллер и др., 1996). Без сомнений, что при любых классификациях, этиология и внешние признаки связаны и вызваны изменением микроциркуляторных свойств, а циркуляция крови в микрососудах зависит от гемореологических параметров. Циркулирующая в сосудах кровь негомогенна, ее параболический профиль искажен по мере уменьшения калибра сосудов. Геморрагический шок является патологическим расстройством микроциркуляции. В нашем эксперименте (серия А) развивается стресс соответственно распространению шоковых флангов при экспериментальных кровопотерях.

При стрессе организм мобилизует все свои функции, отсекая различные второстепенные факторы. Для экстренной реализации всех внутренних резервов организм гормонально перестраивается. Кроме того, ему требуется большое количество энергии, основным источником которой является глюкоза. В результате этого в кровь попадает значительно большее, чем обычно, количество инсулина – сама поджелудочная железа работает в аларм-режиме. Адаптационная энергия имеется в ограниченном количестве, заданном от рождения. Существует верхнее ограничение на количество адаптационной энергии, которое может быть использовано индивидом. Это количество может быть сконцентрировано в одном направлении или распределено между различными направлениями ответа на множественные вызовы окружающей среды. Естественно, что при дополнительном соматическом заболевании, стрессовое состояние углубляется, адаптационная энергия

расстрачивается и как следствие, идет усугубление влияния стрессора, так как констатируется дефицит адаптационной энергии. Естественно, что при гипертермии, которая является основным стрессором эксперимента (серия Б) затрачивает адаптационную энергию. В этом случае, гипертермию возможно рассматривать как дополнительное нозологическое заболевание.

Рассматривая гипертермию как один из перспективных методов профилактики и терапии ряда заболеваний (Barkman *et al.*, 1999). Однако пребывание организма в условиях гипертермического воздействия приводит к метаболическим и функциональным изменениям (Roti *et al.*, 1998). Использование благоприятного влияния температуры на течение различных заболеваний, а также разработка эффективных способов защиты организма от неблагоприятного воздействия высокой внешней температуры, возможны лишь при условии раскрытия механизмов повреждающего действия теплового фактора, а так же механизмов адаптации организма к высокой внешней температуре (Козлов, 1989). Выше изложенным возможно объяснить те шоковые и стрессовые процессы, которые протекают в наших исследованиях. Геморрагический шок, затрачивая адаптационную энергию, стимулирует развитие стадий стресса, но летальность наступает вследствие критической кровопотери. А также организм, получивший стресс извне более подвержен геморрагическому шоку и летальности.

Разработка проблемы стресса (эмоционального, психического, спортивного, производственного, космического, военного,

холодового, теплового и др.) с позиций современной науки нашла свое отражение в работах, посвященных биохимическим, физиологическим, клиническим, психофизиологическим и психологическим аспектам его проявлений. Наша работа является лишь первым этапом исследований в ракурсе объединения шока и стресса по признаку гемореологии крови. Несмотря на наличие накопленного поистине огромного систематизированного биохимического, физиологического, психофизиологического, клинического и экспериментального материала по проблеме стресса, некоторые ее аспекты разработаны еще недостаточно, а другие только намечены для решения. К таким относится гемореологическая проблема. Полученные и обработанные статистически данные, а также наши выводы являются лишь первой экспериментальной сессией этой проблемы. Продолжение исследований в этом направлении возможно прольют свет на гемореологическую составляющую развития стрессовых реакций. Вероятно, это ляжет в основу превенционных мероприятий при риск-факторах развития геморрагического шока различной этиологии, также и при оценке стрессовых ситуаций различной природы, что имеет огромное социальное и общественное значение с позиций теорий и методов различных научных дисциплин.

ACKNOWLEDGEMENTS

Авторы выражают благодарность Грузинскому Национальному научному фонду им. Шота Руставели (грант FR/420/7-270/12).

REFERENCES

Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Пахомов Е.А. (2001) Способ экспериментальной

моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных. Пат. N 216510. РФ Бюл. N10

Китаев-Смык Л. А. (1983) Психология стресса. М.: Наука, 365 с.

Китаев-Смык Л.А. (2009) Психология стресса. Психологическая антропология стресса. М.: Академический Проект, 943 с.

Козлов Н.Б.(1998) Гипертермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения. Воронеж. Воронеж.

Манцкава М.М., Момцелидзе Н.Г., Гобечия Л.Ш. (2013) Новая классификация геморрагического шока, основанная на измерении агрегации эритроцитов. Российского национального общества. Москва, Российское национальное общество, 42-43

Митагвария Н., Гумберидзе Л., Давлианидзе Л., Девдариани М., Квачакидзе И., Небиеридзе М., Сихарулидзе Н. (2013) Поведенческие проявления феномена гормезиса, ассоциированного с оксидативным стрессом у крыс. *Известия нац. АН Грузии, Biomed. Series*, **39**, 3-4.

Мюллер М., Альговер М., Шнайдер Р., Виллинеггер Х. (1996) Руководство по внутреннему остеосинтезу. М.: 779 с.

Рябов Г.А. (1983) Анестезиология и реаниматология, Москва. Медицина.

Селье Г. (1960) Очерки об адаптационном синдроме. Москва. Медгиз.

Селье Г. (1972) На уровне целого организма. Москва. Наука

Щербатых Ю.В. (2007) Психология стресса и методы коррекции. Санкт-Петербург. Питер

Barkman C.A., Almquist L.O., Kirkhorn T., Holmer N.G., Barkman C. A. (1999) Thermotherapy :

- feasibility study using a single focussed ultrasound transducer . *Hypertherm.* **15(1)**, 63-76.
- Cornelius C., Perrota R., Graziano A., Calabrese E. J., Calabrese V. (2013) Stress responses, vitagenes and hormesis as critical determinants in aging and longevity: Mitochondria as a “chi”. *Immunity and Aging*, **10**, 15.
- Kennard J. (2008) A Brief History of the term Stress. <http://www.healthcentral.com/anxiety/c/1950/30437/history-term-stress/>
- Mchedlishvili G., Beritashvili N., Lominadze D. (1993) Teqnique for direct and quantitative evaluation of erythrocyte aggregability on blood samples, *Biorheol*, **2**, 153-161
- Roti Roti J.L., Kampinga H.H., Malyapa R.S., Wright W.D., vanderWaal R.P., Xu M. Nuclear matrix as a target for hyperthermic killing of cancer cells. *Cell Stress Chaperones*, **3**, 245–55.
- Schkade J.K., Schultz S. (2003) Occupational adaptation in perspectives. Human Occupation: Participation in Life, By P. Kramer, J. Hinojosa, Ch. Brasic Royeen (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 181–221.