

Власов Валерий Николаевич,

д-р мед. наук, профессор,

ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет»,

г. Тольятти, Самарская область, Россия

ОЦЕНКА СТРЕССОВОЙ НАГРУЗКИ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

Представлены данные по воздействию стресса на организм экспериментальных животных. Выявлена схожесть этого воздействия с физическими (вибрационным и шумовым) факторами производственной среды на организм животных.

Ключевые слова: стресс, шум, вибрация, профессионально-производственные факторы.

В течение всей профессиональной деятельности человек подвергается воздействию целого комплекса факторов производственной среды, среди которых одно из ведущих мест занимают физические факторы: шум, вибрация, неионизирующие электромагнитные излучения, микроклимат и др. При определенных условиях каждый из них, а также их разнообразные комбинации, могут приводить к существенному напряжению адаптационных возможностей организма человека, а в дальнейшем и к срыву адаптации. Стрессирующее воздействие данных факторов определяется как их физическими характеристиками (дозовая нагрузка), так и функциональным состоянием ведущих систем организма, его индивидуальной чувствительности к раздражителю [1; 14; 16].

Ранее [2; 3] нами было показано, что однократное 4-х часовое воздействие общей вибрации (интенсивностью 91 дБ на частоте 63 Гц и сопутствующим ей шумом в 85 дБА) или однократное 4-х часовое воздействие шума (интенсивностью 105 и 95 дБА) на лабораторных животных характеризовалось изменениями сердечно-сосудистой системы, липидного обмена и признаками стресса. С целью выяснения общности механизмов этих нарушений нами проведен дополнительный эксперимент, по стрессорному воздействию на лабораторных животных. Для этого использована собственная методика (А.с. №1591972) [18].

Целью исследования явилось изучение влияния стресса на организм экспериментальных животных для выяснения особенностей сердечно-сосудистых и липидных нарушений, связанных с действием этого фактора.

Для решения поставленных задач использованы белые крысы, приобретенные в питомнике РАМН и содержащиеся в виварии СамГМУ на стандартном пищевом рационе. Статистическая группа состояла из 10 особей. Состояние сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных оценивалось с помощью следующего комплекса показателей. ЭКГ регистрировали во 2-м стандартном отведении. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на полиграфе «Салют». О состоянии липидного обмена судили по уровню общих липидов (ОЛ) [4], β -липопротеидов (β -ЛП) [4], фосфолипидов (ФЛП) [15], свободного холестерина (СХЛ) [4], общего холестерина (ОХЛ) [4] и триглицеридов (ТГ) [4] в сыворотке крови. Состояние нервной системы оценивали по суммационно-пороговому показателю (СПП) [12] и «норковому рефлексу» (НР) [11]. Функция печени – по пробе Квика-Пытеля (синтез гиппуровой кислоты (ГК) в печени) [15], активности кетозо-1-фосфат-альдозазы (КФА), специфичной для печени, и фруктозодифосфатаальдозазы (ФДФ) [7], активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [19]. Определялась активность общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ЛДГ миокарда (мЛДГ) [4]. Функциональное состояние надпочечников оценивали по содержанию аскорбиновой кислоты в них [8] и уровню 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) в плазме крови [13].

Полученные результаты представлены в табл. 1.

Анализ этих показывает, что **4-х часовое стрессовое воздействие** характеризовалось значительным увеличением СПП ($8,05 \pm 0,12$ усл. ед. при $4,92 \pm 0,11$ усл. ед. в контроле, $p < 0,001$) и снижением НР ($1,2 \pm 0,3$ усл. ед. при $5,02 \pm 0,11$ усл. ед. в контроле, $p < 0,001$). Это свидетельствует о преобладании тормозных процессов в ЦНС животных. Значительно увеличивалось САД ($120,6 \pm 0,9$ мм рт. ст., при $102,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. в контроле, $p < 0,001$). Уровень 11-

ОКС в плазме крови увеличивался ($0,92 \pm 0,09$ мкМ/л при $0,59 \pm 0,02$ мкМ/л в контроле, $p < 0,01$) с одновременным снижением содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках ($20,3 \pm 1,1$ мкМ/г при $32,8 \pm 1,02$ мкМ/г в контроле, $p < 0,01$). В плазме крови увеличивалась активность общей ЛДГ ($10,82 \pm 0,64$ мкМ/(мл ч) при $8,77 \pm 0,78$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,01$) и содержание мЛДГ ($60,71 \pm 1,2$ % при $39,51 \pm 1,44$ % в контроле, $p < 0,001$). Одновременно с этим активность ЛДГ миокарда снижалась ($19,4 \pm 1,2$ мкМ/(мг ч) при $28,6 \pm 1,8$ мкМ/(мг ч) в контроле, $p < 0,001$).

По-видимому, происходило повреждение кардиомиоцитов, что подтверждается значительным увеличением активности АСТ плазмы крови ($2,64 \pm 0,03$ мкМ/(мл ч) при $1,89 \pm 0,04$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,001$) выходящее за пределы физиологических колебаний параллельного контроля ($\pm 2\sigma$) и значений норм для лабораторных животных (крыс). Активность АЛТ плазмы крови также увеличивалась ($4,07 \pm 0,04$ мкМ/(мл ч) при $3,92 \pm 0,03$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,01$).

Изменялись показатели липидного обмена. В плазме крови увеличивалось содержание ОХЛ ($1,99 \pm 0,07$ мМ/л при $1,68 \pm 0,08$ мМ/л в контроле, $p < 0,05$) и ФЛП ($1,61 \pm 0,07$ мМ/л при $1,01 \pm 0,08$ мМ/л в контроле, $p < 0,001$) с одновременным снижением содержания β -ЛП ($0,431 \pm 0,021$ г/л при $0,524 \pm 0,03$ г/л в контроле, $p < 0,05$). Между САД и ЧСС ($r = -0,78$, $p < 0,01$), ГК и активностью КФА в плазме крови ($r = -0,7$, $p < 0,05$) развивалась обратная корреляционная связь. Корреляционное соотношение «ОХЛ/ФЛП» ($r = 0,9$, $p < 0,01$), «АСТ/АЛТ» ($r = 0,7$, $p < 0,05$) увеличивалось. Корреляционное соотношение «ОХЛ/ β -ЛП» ($r = 0,15$, при $r = 0,76$ в контроле, $p < 0,01$) и «ФЛП/КФА» ($r = 0,4$, при $r = 0,64$ в контроле, $p < 0,05$) в плазме крови уменьшалось.

4-х часовая стрессовая экспозиция вызывала значимые изменения отдельных показателей состояния организма крыс, причём 8 из них (СПП, НР, САД, мЛДГ плазмы крови, АСТ плазмы крови, ФЛП плазмы крови, 11-ОКС плазмы крови и аскорбиновая кислота надпочечников) выходили за пределы

физиологических колебаний ($\pm 2\sigma$) параллельного контроля и норм для лабораторных животных (крыс).

Таблица 1 – Показатели состояния организма крыс при стрессовом воздействии

Показатель	Продолжительность воздействия			
	4 часа	2 часа	1 час	0,5 часа
СПП (усл. ед.)	*+	*+	О	О
НР (усл. ед.)	*-	*-	-	-
САД (мм рт.ст.)	*+	+	+	+
ЛДГ миокарда (мкМ/(мг ч))	-	-	-	О
ЛДГ плазмы крови (мкМ/(мл ч))	+	+	О	О
мЛДГ плазмы крови (%)	*+	О	*+	О
АСТ плазмы крови (мкМ/(мл ч))	*+	*+	О	О
АЛТ плазмы крови (мкМ/(мл ч))	+	-	*+	О
β -ЛП сыворотки крови (г/л)	-	О	О	О
СХЛ сыворотки крови (мм/л)	+	О	О	О
ОХЛ плазмы крови (мм/л)	+	О	О	О
ФЛП плазмы крови (мм/л)	*+	+	+	О
11-ОКС плазмы крови (мкМ/л)	*+	*+	О	О
Аскорбиновая кислота надпочечников (мкМ/г)	*-	-	О	О
Корреляционное соотношение «САД/ЧСС»	+	О	О	О
Корреляционное соотношение «ОХЛ/ β -ЛП» сыворотки крови	-	О	О	О
Корреляционное соотношение «ОХЛ/ФЛП» плазмы крови	+	+	+	О
Корреляционное соотношение «ГК/ КФА» плазмы крови	+	+	О	О
Корреляционное соотношение «АСТ/АЛТ» плазмы крови	+	+	О	О

О – отсутствие изменений; + – увеличение изучаемого показателя ($p < 0,05$); - – уменьшение изучаемого показателя ($p < 0,05$); * – выход за пределы физиологической нормы ($\pm 2\sigma$) параллельного контроля.

2-х часовое стрессовое воздействие сопровождалось увеличением СПП ($6,82 \pm 0,13$ усл. ед. при $4,92 \pm 0,11$ усл. ед. в контроле, $p < 0,001$) и снижением НР ($2,4 \pm 0,4$ усл. ед. при $5,02 \pm 0,11$ усл. ед. в контроле, $p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании тормозных процессов в ЦНС животных. Увеличивалось САД ($111,4 \pm 1,9$ мм рт. ст., при $102,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. в контроле, $p < 0,001$). Содержания 11-ОКС в плазме крови увеличивалось ($0,76 \pm 0,04$ мкМ/л при $0,59 \pm 0,02$ мкМ/л в контроле, $p < 0,01$), а содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках снижалось ($27,4 \pm 0,9$ мкМ/г при $32,8 \pm 1,02$ мкМ/г, $p < 0,001$). Увеличивалась активность общей ЛДГ плазмы крови ($12,92 \pm 0,51$ мкМ/(мл ч) при $8,77 \pm 0,78$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,001$) с одновременным снижением активности ЛДГ миокарда ($17,5 \pm 1,3$ мкМ/(мг ч) при $28,6 \pm 1,8$ мкМ/(мг ч) в контроле, $p < 0,001$).

По-видимому, происходило повреждение мембран миокарда, что подтверждалось значительным увеличением активности АСТ плазмы крови ($2,4 \pm 0,07$ мкМ/(мл ч) при $1,89 \pm 0,04$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,001$) выходящее за пределы физиологических колебаний параллельного контроля ($\pm 2\sigma$) и значений норм для лабораторных животных (крыс).

Изменялась активность АЛТ плазмы крови ($3,8 \pm 0,04$ мкМ/(мл ч) при $3,92 \pm 0,03$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,05$). Увеличивались ФЛП в сыворотке крови ($1,47 \pm 0,08$ мМ/л при $1,01 \pm 0,08$ мМ/л в контроле, $p < 0,001$). Корреляционное соотношение «ОХЛ/ФЛП» ($r = 0,93$, $p < 0,01$), «ГК/КФА» ($r = -0,64$, $p < 0,05$) и «АСТ/АЛТ» ($r = 0,69$, $p < 0,05$) увеличивалось.

2-х часовая стрессовая экспозиция вызывала значимые изменения показателей организма крыс. Четыре из них (СПП, НР, АСТ плазмы крови и 11-ОКС плазмы крови) выходили за пределы физиологических колебаний ($\pm 2\sigma$) параллельного контроля и норм для лабораторных животных (крыс).

Часовое стрессовое воздействие характеризовалось понижением НР ($4,0 \pm 0,1$ усл. ед. при $5,02 \pm 0,11$ усл. ед. в контроле, $p < 0,001$) и повышением САД ($109,7 \pm 1,2$ мм рт. ст., при $102,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. в контроле, $p < 0,01$). Содержание мЛДГ в плазме крови увеличивалось ($55,71 \pm 1,4$ % при $39,51 \pm 1,44$ % в контроле, $p < 0,001$). Активность ЛДГ миокарда снижалась ($20,4 \pm 1,2$ мкМ/(мг ч) при

$28,6 \pm 1,8$ мкМ/(мг ч) в контроле, $p < 0,01$). Увеличивалась активность АЛТ плазмы крови ($6,0 \pm 0,04$ мкМ/(мл ч) при $3,92 \pm 0,03$ мкМ/(мл ч) в контроле, $p < 0,001$). Увеличивалось содержания ФЛП в сыворотке крови ($1,22 \pm 0,06$ мМ/л при $1,01 \pm 0,08$ мМ/л в контроле, $p < 0,05$). Корреляционное соотношение «ОХЛ/ФЛП» ($r = 0,7$, $p < 0,05$) увеличивалось.

Часовая стрессовая экспозиция вызывала изменения показателей состояния организма крыс, причём 2 из них (мЛДГ плазмы крови и АЛТ плазмы крови) выходили за пределы физиологических колебаний ($\pm 2\sigma$) параллельного контроля и норм для лабораторных животных (крыс).

Получасовое стрессовое воздействие характеризовалось снижением НР ($4,6 \pm 0,2$ усл. ед. при $5,02 \pm 0,11$ усл. ед. в контроле, $p < 0,01$) и повышением САД ($107,3 \pm 1,1$ мм рт. ст., при $102,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. в контроле, $p < 0,05$).

Нарушение механизмов поддерживающих равновесие в системе «ОХЛ/ФЛП» способствовало достоверному повышению коэффициента корреляции при 4-х, 2-х и часовом воздействии. Выявленные сдвиги в липидном обмене, выражающиеся в уменьшении содержания β -ЛП, как основной транспортной формы ХЛ в плазме крови, дают возможность предполагать, что происходит перераспределение его между классами липопротеидов и изменение их структуры в зависимости от содержания в них ХЛ. Учитывая повышение содержания ФЛП, которые являются одним из основных структурных компонентов липопротеидов и клеточных мембран, можно предположить, что при стрессе происходит нарушение мембранных структур клеток [9, 10]. Выявленные изменения липидного обмена подтверждаются и работами других авторов [5, 6, 17], считающих стрессорное повреждение печени одним из возможных механизмов нарушений липидного обмена. Изменения в липидном обмене, по-видимому, можно объяснить активизацией гипоталамико-надпочечниковой системы, сопровождающиеся усилением секреции кортикостероидов.

Выводы. 1. Разработанное нами устройства позволило «дозировать» стрессовую нагрузку у животных и выявлять изменения деятельности

эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой систем, выявлять изменения липидного обмена.

2. Стрессорное повреждение печени является одним из возможных механизмов нарушений липидного обмена.

3. 0,5 часовое стрессовое действие, приводящее к функциональным изменениям в организме экспериментальных животных (проявляющиеся повышением САД и изменением ориентировочной реакции животных) целесообразно использовать в качестве «функциональной нагрузки» для выяснения резервов приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонова В.Г. Мухин Н.А. Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 2004. – 432с.
2. Власов В.Н. Однократное воздействие шума на лабораторных животных: Сборник трудов первого международного экологического конгресса (третьей международной научно-технической конференции) «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов ELPIT 2007, 20-23 сентября 2007 г. – Тольятти, 2007. – Т. 2. – С. 337-341.
3. Власов В.Н. Однократное воздействие общей вибрации на лабораторных животных: Сборник трудов второго международного экологического конгресса (четвертой международной научно-технической конференции) «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленно-транспортных комплексов ELPIT 2009, 24-27 сентября 2009 г. – Тольятти, 2009. – Т. 1. – С. 161-168.
4. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 366 с.
5. Кузьмина Л.П., Тарасова Л.А., Хайбуллина А.З. Влияние нейроэндокринных комплексов на метаболические процессы при воздействии эмоциональных стресс-факторов // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 10. – С. 7-13.
6. Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М. Роль нейрогуморальной регуляции в реализации хронического производственного стресса / Актуальные проблемы «Медицины труда»: Сб. науч. тр. / ГУ НИИ МТ РАМН. Под ред. академика РАМН Н.Ф. Измерова. – М., 2006. – С. 131-149.
7. Кулганек В., Клашка В. Упрощенное определение альдолазной активности в сыворотке крови // Вопросы медицинской химии. – 1961. – Т. 7. – № 4. – С. 434-436.

8. Кушманова О.Д. Микроэкспресс-метод определения L-аскорбиновой и L-дегидроаскорбиновой кислот в крови и тканях // *Вопросы питания*. – 1967. – № 1. – С. 28-31.
9. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
10. Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
11. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования / Министерство здравоохранения СССР; сост.: Е.Н. Буркацкая, В.Ф. Витер, Л.А. Тимофиевская и др. – Киев, 1980. – 46 с.
12. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента: Метод. рекомендации / Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт; сост.: С.В. Сперанский. – Новосибирск, 1975. – 27 с.
13. Панков Ю.А., Усватова И.Я. Флюорометрический метод определения 11-оксикортикостероидов в плазме периферической крови / Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов; под ред. В.В. Кованова, В.М. Баницикова, В.В. Меньшикова. – М., 1965. – С. 137-145.
14. Производственный стресс, обусловленный воздействием физических факторов, критерии его оценки и профилактики / Н.Ф. Измеров, Р.Ф. Афанасьева, Л.В. Прокопенко, Ю.П. Пальцев и др. / Актуальные проблемы «Медицины труда»: Сб. науч. тр. / ГУ НИИ МТ РАМН. Под ред. академика РАМН Н.Ф. Измерова. – М., 2006. – С. 49-130.
15. Предтеченский В.Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. – М.: Медгиз, 1960. – 963 с.
16. Физические факторы и стресс / Г.А. Суворов, Ю.П. Пальцев, Л.В. Прокопенко и др. // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2002. – № 8. – С. 1-4.
17. Хайбулина А.З. Состояние нейрогуморальной регуляции и механизмы метаболических нарушений у работников нервно-напряженного труда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
18. А.с. 1591972, А 61 D 3/00. Устройство для стрессового воздействия на лабораторное животное / В.Н. Власов, М.С. Брук, Л.О. Борский, И.В. Музуров (СССР) // *Бюл.* – 1990. – № 34. – 2с.
19. Reitman S. A., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases // *Am. J. clin. Path.* – 1957. – V. 28. – No 1. – P. 56-63.