

СТРЕСС И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА.

Мельник А.А., к.б.н.

Стресс (от англ. stress – давление, нажим, напор) считается проблемой тысячелетия и является широко распространенным явлением на протяжении всей жизни человека, так как сегодняшняя деятельность людей связана со стрессом во всех его аспектах (1,2). Несмотря на постоянные дискуссии относительно точного значения этого термина, стресс признан в качестве центральной проблемы в человеческой жизни. Ученые различных дисциплин по-своему относятся к концепции стресса, однако в каждой из данных областей этот термин имеет свое значение. Например, для социолога – это социальное неравновесие, то есть нарушение социальной структуры внутри которой живут люди. Инженеры воспринимают напряжение как некую внешнюю силу, которая вызывает деформацию материалов, подвергшихся воздействию. Физиологи имеют дело с факторами физического стресса, которые включают широкий спектр раздражающих состояний вредных для организма. В истории исследования психологического стресса не было четкого разделения между факторами физического стресса, которые воздействуют на системы биологических тканей и психологическими стрессорами. Первое и наиболее четкое определение этого понятия было предложено Гансом Селье «Стресс – это неспецифический нейрогуморальный ответ организма на действие стрессовых факторов разной природы (физических, химических, биологических, социальных)» (3,4). Для психологических изменений при стрессе характерны тревога, страх, напряжение, неуверенность, растерянность, подавленность, незащищенность, паника, а из физиологических отмечается затрудненное дыхание, дрожь, учащение пульса, бледность или краснота кожных покровов, расширение зрачков, желудочный спазм. При стрессе нарушаются функции сердечно-сосудистой системы, кислородообеспечения, иммунитета, а также содержание катехоламинов, гормонов щитовидной железы, половых гормонов и др. Действие стрессорных реакций организма осуществляется прежде всего через систему гормональных сдвигов, направленность которых определяется скоростью действия и видом стрессорного воздействия (острый, хронический, физический, механический, посттравматический, психологический, иммобилизационный стресс). Выделяют три стадии развития стресса – тревога, стабилизация и истощение.

Биологические и физиологические основы стресса.

Стресс - это естественная и физиологическая реакция на сложные или угрожающие обстоятельства, которая способствует адаптации организма и увеличивает шансы на выживание. Основными путями при активации стресса являются вегетативная нервная система (ВНС) и ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН). Необходимо отметить, что ВНС быстро, в течение нескольких секунд, реагирует на стрессовую ситуацию, в то время как ГГН задействована в продолжительном ответе. Острые стрессовые ситуации (кратковременный стресс) характеризуются высвобождением химических эффекторов или процессе, называемым аллостазом (буквально означает «достижение стабильности через изменения»). Способность справляться со стрессовыми переживаниями различается у разных людей. Причем большинство людей, способных успешно адаптироваться к сложным или угрожающим событиям являются «стойкими», в то время как другие, относятся к «восприимчивым», для которых сложно правильно адаптироваться к стрессовым ситуациям. Хотя механизмы, лежащие в основе этих различных реакций, до конца не изучены, предполагается, что дезадаптивный ответ зависит от индивидуальной генетической предрасположенности и/или предыдущего жизненного опыта.

Вегетативная нервная система делится на симпатическую нервную систему (СНС) и парасимпатическую нервную систему (ПНС). В нормальных условиях стресс запускает

активацию СНС, которая, в свою очередь, способствует выработке и высвобождению катехоламинов из мозгового вещества надпочечников. С другой стороны, ПНС активируется тогда, когда стрессовая ситуация снижается. Происходит высвобождение ацетилхолина, играющего ключевую роль в уменьшении стрессовой реакции путем ингибирования СНС и ГГН.

Стрессовая реакция осуществляется путем активации гипоталамо-симпато-адреномедулярной, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой системы. В ответ на стресс нейроны гипоталамуса секретируют кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), стимулирующий выработку гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), в свою очередь активирующего выработку надпочечниками кортизола, который мобилизует резерв глюкозы из печени и способствует глюконеогенезу за счет катаболизма жирных кислот и белков. Во время стрессового события повышение уровня кортизола может дать энергию, необходимую для решения длительных или экстремальных проблем. Затем, когда уровень кортизола, поступившего в кровоток, достигает определенного порога, он запускает механизм отрицательной обратной связи - тормозит секрецию КРГ в гипоталамусе и АКТГ в гипофизе (5-8).

Важную роль во время стресса играет гиппокамп, так как когнитивные процессы, такие как последние воспоминания, могут иметь определенное воздействие для формирования определенной реакции на стресс. Кроме того, гиппокамп - это область мозга, которая во время воздействия стресса подвержен повреждению и атрофии (9,10). Голубоватое пятно или область *Locus coeruleus* участвует в выработке нейромедиатора норадреналина, играющего центральную роль в процесс обмена сообщениями. В дополнение к голубому пятну, которое секретирует норадреналин в центральной нервной системе (ЦНС), надпочечники могут выделять норадреналин в кровь во время стресса (11,12).

Ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники представляет собой сложный набор взаимодействий между тремя эндокринными железами гипоталамуса, гипофиза и надпочечников. Взаимодействие между этими тремя железами формирует ось, которая составляет большую часть нейроэндокринной системы, контролирующая реакцию организма на стресс и регулирующая многие процессы в организме, включая пищеварение, настроение, работу аутоиммунной системы, половые циклы, сохранение и потребление энергии (13). Ось ГГН - многоступенчатый путь, по которому информация передается химическими посредниками из одной точки в другую (14).

Краткая история изучения влияния стресса на систему гемостаза.

В 50-х годах XX-го века известный гарвардский физиолог Уолтер Б. Кэннон продемонстрировал серией экспериментов с млекопитающими (кошки), что стимуляция селезеночного нерва, боль, страх и гнев приводят к укорочению времени кровотечения. При этом время свертывания оставалось в нормальном интервале, если у животного в ходе эксперимента надпочечники были удалены или «истощены» из-за стресса (кошек держали в клетках рядом собаками). У.Б. Кэннон интерпретировал эти наблюдения следующим образом: «Быструю коагуляцию с полным основанием можно рассматривать как пример эволюционной адаптивной полезной реакции организма при травме, которая может быть следствием борьбы, причиной которой, в свою очередь, являются страх, гнев или ярость» (15). После новаторской работы Кэннона относительно реакции человека на стресс, которая заключается в выражении «бей или беги» (англ. *fight-or-flight response*, т.е. атаковать источник («бей») или избежать опасной ситуации («беги»)), получено множество экспериментальных исследований, в которых показано, что стресс, вызванный психическим расстройством приводит к изменению гемостатических реакций, а именно к гиперкоагуляции (16-19). Установлена роль усиления коагуляции, нарушение фибринолиза и гиперактивация тромбоцитов в развитии атерогенеза, атеротромбоза и острого коронарного синдрома (ОКС) (20). Причем на фоне риска приобретенных и наследственных протромботических состояний (например, иммобилизация, обезвоживание и

тромбофилия), психический стресс может вызвать протромботическое состояние, способствующее возникновению венозного тромбоза (ВТЭ).

Молекулярные механизмы гиперкоагуляция, вызванные стрессом.

Хотя клинические и экспериментальные исследования установили связь между стрессом и тромбозом, лежащие в основе механизмы этого явления до конца не изучены. В стрессовых условиях организм реализует адаптивный ответ через активацию оси ГГН и ВНС, что приводит к секреции различных глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов (норадреналин и адреналин), которые прямо или косвенно способствуют изменению гемостаза (21). Стресс играет ключевую роль в тромботических процессах. При этом наблюдается повышенная активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и коагуляция, а также отмечаются изменения в системе фибринолиза и повышенная воспалительная реакция.

1. Влияние стресса на тромбоциты.

1.1. Влияние острого стресса на тромбоциты.

Многочисленные литературные данные показали, что при стрессе происходит стимуляция тромбоцитоза и активация тромбоцитов (22-27). Во время острого стресса наблюдается повышенная экспрессия гликопротеинов, рецепторов фибриногена и P-селектина на поверхности тромбоцитов, что способствует их агрегации и взаимодействию с лейкоцитами для защиты организма от чрезмерного кровотечения в реакции «бей или беги». В соответствии с этими данными было отмечено, что у здоровых людей процент агрегации тромбоцитов (PLA) возвращается к базальному уровню между 20 и 45 мин. после острого стрессовой ситуации, тогда как, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) этот показатель увеличен до 75 минут после стресса (28). Это указывает на то, что в стрессовых условиях пациенты с ССЗ более склонны к длительной активации тромбоцитов по сравнению с здоровыми пациентами.

Однако влияние острого стресса на реактивность тромбоцитов у здоровых пациентов приводило к противоположным результатам. Например, некоторые исследования показали повышенную активацию тромбоцитов в ответ на острый стресс (29-31), тогда как в других работах никаких значительных изменений в экспрессии GPIb и GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцитов и способности связывать фибриноген у здоровых субъектов не было (32,33). Возможно предположить, что вариация методов, используемых для измерений, а также различное время для оценки функции тромбоцитов после стресса может частично объяснить эти противоречивые результаты.

2.2. Эффект хронического стресса на тромбоциты,

Низкий социально-экономический статус (СЭС) и высокая нагрузка на работе сопровождаются повышенной активацией тромбоцитов по сравнению с более высоким социальным статусом или у пациентов во время отдыха (34).

Различные модели на животных определенно показали, что постоянный и интенсивный стресс увеличивает продуктивность и активацию тромбоцитов, повышая способность тромбина и АДФ стимулировать агрегацию тромбоцитов и способствовать к взаимодействию тромбоцитов и лейкоцитов (35). Механизмы, при которых стрессовые условия могут влиять на активацию тромбоцитов, были связаны как с осью ГГН, так и с активацией ВНС.

Хорошо известно, что количество тромбоцитов, их активация и агрегация увеличиваются после экзогенного введения глюкокортикоидов здоровым добровольцам (36,37). Эта закономерность активации наблюдается у пациентов с синдромом Кушинга, состоянием, характеризующимся хроническим гиперкортизолизмом (38-40). В соответствии с этими наблюдениями, высокий уровень кортизола, измеренный во время периода высокой интенсивности в работе был связан с повышенным уровнем тромбин-индуцированной

агрегацией тромбоцитов, что подтверждает сильную взаимосвязь между хроническим стрессом, кортизолом и функцией тромбоцитов.

Согласно уже известной серотонинергической регуляции активности оси ГН (41), положительная корреляция между концентрацией серотонина тромбоцитов и уровнем кортизола была обнаружена у здоровых субъектов в стрессовых условиях. По этой причине, изменение уровня серотонина, вызывающего стресс, может иметь решающее значение при активации тромбоцитов, что увеличивает риск коронарного тромбоза (42).

Таким образом, как стрессовые состояния, так и введение катехоламинов стимулируют тромбопоэз и увеличивают экспрессию GPIb и комплекса GPIIb-IIIa и P-селектина за счет активации $\alpha 2$ -адренорецепторов ($\alpha 2$ -ADR), широко экспрессирующихся на тромбоцитах и мегакариоцитах (43). Тем не менее, более высокий уровень циркулирующих катехоламинов, выделяемых при остром стрессе, может вызвать десенсибилизацию $\alpha 2$ -ADR, о чем свидетельствует сниженная аффинность связывания рецептора в тромбоцитах человека и животных, подверженных воздействию различных стрессоров. Это состояние может со временем привести к увеличению количества $\alpha 2$ -ADR на тромбоцитах как компенсаторный эффект (44,45). В таблице 1 приведены сводные данные о влиянии стресса на тромбоциты.

Параметр	Влияние на тромбоз	Тип стресса	Статус субъектов	Изменения
GPIb	Повышение уровня приводит к более высокой адгезии тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
GPIIb-IIIa	Повышение уровня приводит к более высокой активации тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
P-селектин	Повышение уровня ведет к более высокой адгезии тромбоцитов к поверхности активированных эндотелиальных клеток и высокой активации тромбоцитов	Острый	Здоровые	↑
Тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты	Повышение уровней считается маркером протромботического состояния	Острый	Здоровые	↑
Тромбоцитарные агрегаты	Повышение уровней способствуют образованию артериального тромба	Острый	Здоровые	↑
Количество тромбоцитов	Повышение уровня приводит к более высокому тромботическому риску	Острый	Здоровые	↑

Таблица 1. Изменение тромбоцитов в зависимости от типа стресса и статуса испытуемых.

2. Влияние стресса на коагуляцию и фибринолиз.

Гемостаз включает в себя набор строго регулируемых процессов, в которых циркулирующие белки свертывания крови, тромбоциты и эндотелий взаимодействуют между собой, чтобы поддерживать тонкий баланс между протромботическим и антипротромботическим статусом. Традиционно гемостаз описывается как процесс, происходящий в три фазы: первичный гемостаз, вторичный гемостаз и фибринолиз. Взаимодействие тромбоцитов с активированным эндотелием приводит к формированию нестабильной пробки тромбоцитов (первичный гемостаз) с последующей активацией системы свертывания с образованием сгустка фибрина (вторичный гемостаз). Высвобождение тканевого фактора (ТФ) активированными эндотелиальными и гладкими мышечными клетками, а также нейтрофилы и моноциты вместе с циркулирующими микрочастицами, являются триггером каскада коагуляции (46).

Тканевой фактор, действуя как кофактор, способствует протеолизу и активации фактора FVII (a) и образованию внешнего комплекса теназы (комплекс ТФ/FVIIa), который индуцирует активацию факторов FIX и FX (FIXa и FXa). Затем, фактор FXa, связанный с кофактором FVa (комплекс протромбиназы), превращает протромбин (II) в тромбин (IIa) (47). Медленно накапливающееся количество тромбина активирует адгезию тромбоцитов в месте повреждения, инициируя фазу амплификации, с последующей активацией FV(FVa) и превращением FVIII в FVIIIa, который действует как кофактор FIXa на поверхности активированных тромбоцитов. Теназный комплекс FIXa/FVIIIa катализирует превращение FX в FXa, который, в свою очередь, образует FXa/FVa комплекс, продуцирующий достаточное количество тромбина для преобразования фибриногена в мономер фибрин. В конечном итоге, происходит активация тромбином трансглутаминазы плазмы FXIIIa, которая катализирует образование ковалентной сшивки между соседними цепями фибрина с образованием эластичного полимеризованного фибринового сгустка. Этот процесс строго регулируется, чтобы предотвратить неконтролируемое образование сгустков. Некоторые антикоагулянтные факторы, такие как антитромбин III, протеины C и S, тромбомодулин, ингибитор пути тканевого фактора подавляют или способствуют деградации активированных факторов свертывания крови (48-50).

Фибринолиз - последняя фаза гемостаза.

Активация плазминогена (РА) сериновыми протеазами, включая РА тканевого типа (tРА), РА урокиназного типа (uРА) и калликреины, а также факторы FXIa и FXIIa, приводят к образованию плазмина, который ускоряет разрушение сгустков крови, вызывая расщепление фибрина на продукты типа D-димеров (51). Чрезмерная регуляция плазмина или активности активатора плазминогена предотвращаются ингибитором активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1 и PAI-2), α 2-антиплазмином (A2AP) и активируемым тромбином ингибитором фибринолиза (TAFI) (52). Этот тонкий баланс может быть нарушен из-за сверхактивации коагуляции или нарушением фибринолиза, что приводит к неконтролируемому образованию сгустка с последующей окклюзией артерии или вены. Аномальный гемостатический ответ был обнаружен у здоровых людей и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями как в остром периоде, так и при хроническом стрессовом состоянии (53,54). Однако механизмы острого и хронического стресса, влияющие на гемостаз несколько различаются. При остром стрессе - коагуляция и фибринолиз одновременно усиливаются, хотя прокоагулянтные факторы увеличиваются больше, чем фибринолитические, что приводит к протромботическому состоянию. При хроническом стрессе через активацию действует только прокоагулянтный путь (55).

Острый стресс.

У здоровых людей, при психологическом остром стрессе отмечается увеличение фильтрационной способности плазмы с последующим повышением вязкости крови, уменьшением объема плазмы, повышением гематокрита и активацией факторов свертывания крови (56,57). В частности, происходит увеличение факторов FVIIa, FVIIIa, FXIIa, фибриногена,

антигена фактора фон Виллебранда (vWF:Ag), тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и D-димера (Табл.2).

Острый стресс		
Параметр	Анализируемый параметр	Изменения
Коагуляционные параметры	FVIIa	↑
	FVII:Ag	=
	FVIIIa	↑
	FVIII:Ag	=
	FXIIa	↑
	FXII:Ag	=
	Фибриноген	↑/=
	Фактор фон Виллебранда	↑
	Тромбин-антитромбиновый комплекс	↑
	Д-димер	↑
	% Протромбиновое время	↑
	АЧТВ	↓/=
	Фибринолиз	t-РАa
РАI-1 (активность)		=
РАI-1 (антиген)		↓

Табл.2. Изменение факторов свертывания и фибринолиза, вызванные острым стрессом.

Кроме активации внешнего пути (увеличение протромбинового времени, ПВ), происходило изменение факторов внутреннего пути свертывания крови, о чем свидетельствует снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (58). Интересно, что возраст и пол, по-видимому, также играют роль в реакции на стресс у здоровых людей. Была обнаружена положительная связь между возрастом и повышенным уровнем фибриногена, D-димера и фактора FVIIa (59). Следует отметить, что активность фактора FVIIa увеличивалась только у мужчин, подвергшихся воздействию острого стресса, тогда как у женщин было обнаружено значительное повышение активности t-РА (60). Аналогично, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, подвергшиеся острому стрессу, демонстрировали аномальную гиперактивацию и повышение D-димера с медленным восстановлением израсходованного антитромбина III и снижением активации фибринолитического пути по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов (61-63).

Хронический стресс.

В условиях хронического стресса повышенная прокоагулянтная активность (например, высокий фибриноген, D-димер, FVIIa, FVIIIa и vWF:Ag) связаны с нарушением фибринолитического пути, о чем свидетельствует увеличение экспрессии и активности РАI-1 и снижение t-РА. Для низкого социально-экономического статуса, стрессе на работе характерны повышение уровней фибриногена, факторов FVIIa, FVIIIa, vWF, D-димера и РАI-1 (64-67). Кроме того, стресс, связанный с работой, снижает активность t-РА без влияния на ПВ и АЧТВ. Напротив, стресс у лиц, осуществляющими уход за пациентами, в основном, был связан с повышением уровней vWF:Ag, РАI-1:Ag, ТАТ, D-димера, t-РА:Ag и значительным увеличением уровня D-димера, которые остаются выше, чем у здоровых людей в течение 30 месяцев после завершения ухода за пациентами (68-72) (Табл.3).

Хронический стресс			
Параметр	Анализируемый параметр	Причина стресса	Изменения
Коагуляционные параметры	FVIIa	Низкий социально-экономический статус	↑
		Стресс на работе	↑
	FVIIIa	Стресс на работе	↑
	FVIII:Ag		↑
	FXIIa		↑
	Фибриноген	Низкий социально-экономический статус	↑
		Стресс на работе	↑
	Фактор фон Виллебранда	Лица, ухаживающие за пациентами	↑
	Тромбин-антитромбиновый комплекс	Лица, ухаживающие за пациентами	↑
	Д-димер	Низкий социально-экономический статус	↑
	% Протромбиновое время	Стресс на работе	=
АЧТВ	Стресс на работе	=	
Фибринолиз	t-РАа	Стресс на работе	↓
	РАI-1 (активность)	Низкий социально-экономический статус	↑
	РАI-1 (антиген)	Низкий социально-экономический статус	↑

Табл.3. Изменение факторов свертывания и фибринолиза, вызванные хроническим стрессом.

Хронический стресс может приводить к изменению системы гемостаза через различные механизмы. Так, введение кортикостероидов или гиперкортизолизм (например, синдром Кушинга) повышают уровни vWF в плазме, РАI-1, фактор FVIII и приводят к снижению маркеров фибринолитической активации (73,74). У здоровых людей при приеме глюкокортикоидов повышается уровень фибриногена и vWF, тогда как во время активного воспаления увеличиваются уровни РАI-1 с одновременным снижением vWF и фибриногена (75,76).

Заключение

Стресс представляет собой неспецифическую адаптивную реакцию на различные стимуляторы. Гиперкоагуляция, вызванная стрессом, может представлять собой адаптивную реакцию на кровотечение. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что существует корреляция между стрессом и тромботическим риском, а с биохимической точки зрения установлена связь между психологическим стрессом и путями коагуляции. Реакция на стресс сочетается с нейрогормональными изменениями, опосредованными в основном симпатической нервной системой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Медиаторы стрессовой реакции (нейротрансмиттеры и гормоны) могут напрямую влиять на тромбоциты и каскад свертывания, а также косвенно на гемостаз через изменения гемодинамики.

Реакция на стресс определяет протромботическое состояние, характеризующееся вегетативной и нейроэндокринной дисфункцией, активацией тромбоцитов, нарушением регуляции коагуляции, фибринолиза, эндотелиальной дисфункции и воспалением. Тем не менее, эта физиологическая реакция на стресс может считаться патологическим триггером только у восприимчивых пациентов. Предложена концептуальная модель «идеального шторма», в котором только совместное возникновение различных патофизиологических и психосоциальных факторов, каждый из которых действует в тандеме друг с другом, может объяснить повышенный риск, вызванный стрессом. Эти данные могут помочь разработать программы скрининга и лечебной медикаментозной коррекции, чтобы внедрить стратегии, улучшающие ведение пациентов. Некоторые исследования показали, что такие действия как релаксация, регулирование эмоций или лекарственные средства могут помочь уменьшить протромботические реакции на стресс. Для этого необходимы более глубокие и всесторонние исследования, чтобы в полной мере изучить реальную эффективность таких стратегий для улучшения управления стрессом у пациентов с различными заболеваниями, снижая вероятность возникновения и прогрессирования патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahsavarani AM, Ashayeri H, Lotfian M, Sattari K. The effects of Stress on Visual Selective Attention: The Moderating Role of Personality Factors. *Journal of American Science*. 2013; 9(6s): 1-16.
2. Lynch JW, Kaplan GA, Shema, MS. Cumulative impact of sustained economic hardship on physical, cognitive, psychological, and social functioning. *New England Journal of Medicine*. 2012; 398:1889-95.
3. Selye H. 1936. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138(3479, July 4):32/4.
4. Selye H. 1950. The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. Montreal: ACTA, Inc., Medical Publishers (Doctoral dissertation).
5. Schacter DL, Gilbert DT, Wegner DM. *Psychology* (2nd Ed.). New York, NY, USA: Worth Publishers; 2011.
6. Connor TM, Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: From molecule to melancholia. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2000; 95(6): 323-333.
7. Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10(6): 410-422.
8. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10(6): 423-33.
9. Maras PM, Baram TZ. Sculpting the hippocampus from within: Stress, spines, and CRH. *Trends in Neurosciences*. 2012; 35(5): 315-24.

10. McEwen BS, Morrison JH. The Brain on Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex over the Life Course. *Neuron*. 2013; 79(1): 16–29.
11. McEwen BS. Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012; 109(Suppl. 2): 17180–5.
12. Cahill L, Gorski L, Le K. Enhanced human memory consolidation with post-learning stress: interaction with degree of arousal at encoding. *Learning and Memory*. 2003; 10: 270-274.
13. Wyller TB, Bautz-Holter E, Holmen J. Prevalence of stroke and stroke-related disability in North Trøndelag County Norway. *Cerebrovascular Disease*. 2010; 21: 421–7.
14. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30(10): 1010–16.
15. Cannon, WB. An account of recent researches into the function of emotional excitement. 2nd ed.. Boston: Charles T. Branford Company; 1953. Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage.
16. Austin AW, Wissmann T, von Känel R. Stress and hemostasis: an update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:902–912. [PubMed: 24114007]
17. Austin AW, Patterson SM, von Känel R. Hemoconcentration and hemostasis during acute stress: interacting and independent effects. *Ann Behav Med*. 2011; 42:153–173.
18. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. A systematic review of the effects of acute psychological stress and physical activity on haemorrhology, coagulation, fibrinolysis and platelet reactivity: Implications for the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Thromb Res*. 2007; 120:819–847.
19. von Känel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med*. 2001; 63:531–544.
20. Strike PC, Magid K, Whitehead DL, Brydon L, Bhattacharyya MR, Steptoe A. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(11):4322–4327.
21. Grignani, G.; Soffiantino, F.; Zucchella, M.; Pacchiarini, L.; Tacconi, F.; Bonomi, E.; Pastoris, A.; Scaffi, A.; Fratino, P.; Tavazzi, L. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991, 83, III128–III136.
22. Almis, B.H.; Aksoy, I. Mean platelet volume level in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin. Psychopharmacol*. 2018, 28, 43–47.
23. Sandrini, L.; Ieraci, A.; Amadio, P.; Popoli, M.; Tremoli, E.; Barbieri, S.S. Apocynin Prevents Abnormal Megakaryopoiesis and Platelet Activation Induced by Chronic Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017, 2017, 9258937.
24. Chen, S.; Du, C.; Shen, M.; Zhao, G.; Xu, Y.; Yang, K.; Wang, X.; Li, F.; Zeng, D.; Chen, F.; et al. Sympathetic stimulation facilitates thrombopoiesis by promoting megakaryocyte adhesion, migration, and proplatelet formation. *Blood* 2016, 127, 1024–1035.
25. Von Kanel, R.; Dimsdale, J.E. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur. J. Haematol*. 2000, 65, 357–369.
26. Lande, K.; Kjeldsen, S.E.; Os, I.; Westheim, A.; Hjermann, I.; Eide, I.; Gjesdal, K. Increased platelet and vascular smooth muscle reactivity to low-dose adrenaline infusion in mild essential hypertension. *J. Hypertens*. 1988, 6, 219–225.
27. Sandrini, L.; Ieraci, A.; Amadio, P.; Veglia, F.; Popoli, M.; Lee, F.S.; Tremoli, E.; Barbieri, S.S. Sub-Chronic Stress Exacerbates the Pro-Thrombotic Phenotype in BDNF(Val/Met) Mice: Gene-Environment Interaction in the Modulation of Arterial Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2018, 19, 3235.
28. Strike, P.C.; Magid, K.; Brydon, L.; Edwards, S.; McEwan, J.R.; Steptoe, A. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom. Med*. 2004, 66, 492–500.
29. Steptoe, A.; Magid, K.; Edwards, S.; Brydon, L.; Hong, Y.; Erusalimsky, J. The influence of psychological stress and socioeconomic status on platelet activation in men. *Atherosclerosis* 2003, 168, 57–63.

30. Camacho, A.; Dimsdale, J.E. Platelets and Psychiatry: Lessons Learned From Old and New Studies. *Psychosom. Med.* 2000, 62, 326–336.
31. Koudouovoh-Tripp, P.; Hüfner, K.; Egeter, J.; Kandler, C.; Giesinger, J.M.; Sopper, S.; Humpel, C.; Sperner-Unterweger, B. Stress Enhances Proinflammatory Platelet Activity: The Impact of Acute and Chronic Mental Stress. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2020.
32. Wallén, N.H.; Goodall, A.H.; Li, N.; Hjemdahl, P. Activation of haemostasis by exercise, mental stress and adrenaline: Effects on platelet sensitivity to thrombin and thrombin generation. *Clin. Sci.* 1999, 97, 27–35.
33. Wallén, N.H.; Held, C.; Rehnqvist, N.; Hjemdahl, P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur. Heart J.* 1997, 18, 807–815.
34. Frimerman, A.; Miller, H.I.; Laniado, S.; Keren, G. Changes in hemostatic function at times of cyclic variation in occupational stress. *Am. J. Cardiol.* 1997, 79, 72–75.
35. Matsuhisa, F.; Kitamura, N.; Satoh, E. Effects of acute and chronic psychological stress on platelet aggregation in mice. *Stress* 2014, 17, 186–192.
36. Jilma, B.; Cvitko, T.; Winter-Fabry, A.; Petroczi, K.; Quehenberger, P.; Blann, A.D. High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Thromb. Haemost.* 2005, 94, 797–801.
37. Rosenfeld, B.A.; Faraday, N.; Campbell, D.; Dise, K.; Bell, W.; Goldschmidt, P. Hemostatic effects of stress hormone infusion. *Anesthesiology* 1994, 81, 1116–1126.
38. Karamouzis, I.; Berardelli, R.; D’Angelo, V.; Fussotto, B.; Zichi, C.; Giordano, R.; Settanni, F.; Maccario, M.; Ghigo, E.; Arvat, E. Enhanced oxidative stress and platelet activation in patients with Cushing’s syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2015, 82, 517–524.
39. Sato, T.; Hiramatsu, R.; Iwaoka, T.; Fujii, Y.; Shimada, T.; Umeda, T. Changes of Platelets, Serum Lactic Dehydrogenase, γ -Glutamyltranspeptidase, Choline Esterase and Creatine Phosphokinase Levels in Patients with Cushing’s Syndrome. *Tohoku J. Exp. Med.* 1984, 142, 195–200.
40. Erem, C.; Nuhoglu, I.; Yilmaz, M.; Kocak, M.; Demirel, A.; Ucuncu, O.; Ersoz, H.O. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing’s syndrome: Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J. Endocrinol. Investig.* 2009, 32, 169–174.
41. Muck-Seler, D.; Pivac, N.; Mustapic, M.; Crncevic, Z.; Jakovljevic, M.; Sagud, M. Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry Res.* 2004, 127, 217–226.
42. Becker, R.C. Editor’s page: Fundamentals in neurocardiology: The brain-platelet-coronary artery interface. *J. Thromb. Thrombolysis* 2008, 26, 74–77.
43. Aschbacher, K.; von Känel, R.; Mills, P.J.; Roepke, S.K.; Hong, S.; Dimsdale, J.E.; Mausbach, B.T.; Patterson, T.L.; Ziegler, M.G.; Ancoli-Israel, S.; et al. Longitudinal platelet reactivity to acute psychological stress among older men and women. *Stress* 2009, 12, 426–433.
44. Freedman, R.R.; Embury, J.; Migály, P.; Keegan, D.; Pandey, G.N.; Javaid, J.I.; Davis, J.M. Stress-induced desensitization of alpha 2-adrenergic receptors in human platelets. *Psychosom. Med.* 1990, 52, 624–630.
45. Maes, M.; Van Gastel, A.; Delmeire, L.; Kenis, G.; Bosmans, E.; Song, C. Platelet alpha2-adrenoceptor density in humans: Relationships to stress-induced anxiety, psychasthenic constitution, gender and stress-induced changes in the inflammatory response system. *Psychol. Med.* 2002, 32, 919–928.
46. Yau, J.W.; Teoh, H.; Verma, S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015, 15, 130.
47. Monroe Dougald, M.; Hoffman, M. What Does It Take to Make the Perfect Clot? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006, 26, 41–48.
48. Bouwens, E.A.M.; Stavenuiter, F.; Mosnier, L.O. Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway. *J. Thromb. Haemost.* 2013, 11, 242–253.

49. Van Doorn, P.; Rosing, J.; Wienders, S.J.; Hackeng, T.M.; Castoldi, E. The C-terminus of tissue factor pathway inhibitor- α inhibits factor V activation by protecting the Arg1545 cleavage site. *J. Thromb. Haemost.* 2017, 15, 140–149.
50. Hackeng Tilman, M.; Rosing, J. Protein S as Cofactor for TFPI. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009, 29, 2015–2020.
51. Chapin, J.C.; Hajjar, K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015, 29, 17–24.
52. Urano, T.; Castellino, F.J.; Suzuki, Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J. Thromb. Haemost.* 2018, 16, 1487–1497.
53. Stuijver, D.J.F.; Majoor, C.J.; van Zaane, B.; Souverein, P.C.; de Boer, A.; Dekkers, O.M.; Büller, H.R.; Gerdes, V.E.A. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Chest* 2013, 143, 1337–1342.
54. Johannesdottir, S.A.; Horváth-Puhó, E.; Dekkers, O.M.; Cannegieter, S.C.; Jørgensen, J.O.; Ehrenstein, V.; Vandenbroucke, J.P.; Pedersen, L.; Sørensen, H.T. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern. Med.* 2013, 173, 743–752.
55. Austin, A.W.; Wissmann, T.; von Känel, R. Stress and hemostasis: An update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013, 39, 902–912.
56. Zraggen, L.; Fischer, J.E.; Mischler, K.; Preckel, D.; Kudielka, B.M.; von Känel, R. Relationship between hemoconcentration and blood coagulation responses to acute mental stress. *Thromb. Res.* 2005, 115, 175–183.
57. Austin, A.W.; Wirtz, P.H.; Patterson, S.M.; Stutz, M.; von Känel, R. Stress-induced alterations in coagulation: Assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom. Med.* 2012, 74, 288–295.
58. Von Känel, R.; Kudielka, B.M.; Haeberli, A.; Stutz, M.; Fischer, J.E.; Patterson, S.M. Prothrombotic changes with acute psychological stress: Combined effect of hemoconcentration and genuine coagulation activation. *Thromb. Res.* 2009, 123, 622–630.
59. Von Känel, R.; Kudielka, B.M.; Hanebuth, D.; Preckel, D.; Fischer, J.E. Different contribution of interleukin-6 and cortisol activity to total plasma fibrin concentration and to acute mental stress-induced fibrin formation. *Clin. Sci.* 2005, 109, 61–67.
60. Jern, C.; Manhem, K.; Eriksson, E.; Tengborn, L.; Risberg, B.; Jern, S. Hemostatic responses to mental stress during the menstrual cycle. *Thromb. Haemost.* 1991, 66, 614–618.
61. Von Känel, R.; Dimsdale, J.E.; Ziegler, M.G.; Mills, P.J.; Patterson, T.L.; Lee, S.K.; Grant, I. Effect of acute psychological stress on the hypercoagulable state in subjects (spousal caregivers of patients with Alzheimer's disease) with coronary or cerebrovascular disease and/or systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2001, 87, 1405–1408.
62. Canevari, A.; Tacconi, F.; Zucchella, M.; Pacchiarini, L.; Soffiantino, F.; Grignani, G. Antithrombin III biological activity and emotional stress in patients with coronary artery disease. *Haematologica* 1992, 77, 180–182.
63. Palermo, A.; Bertalero, P.; Pizza, N.; Amelotti, R.; Libretti, A. Decreased fibrinolytic response to adrenergic stimulation in hypertensive patients. *J. Hypertens. Suppl.* 1989, 7, S162–S163.
64. Kaptoge, S.; White, I.R.; Thompson, S.G.; Wood, A.M.; Lewington, S.; Lowe, G.D.; Danesh, J.; Collaboration, F.S. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: Individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: The fibrinogen studies collaboration. *Am. J. Epidemiol.* 2007, 166, 867–879.
65. Steptoe, A.; Kunz-Ebrecht, S.; Owen, N.; Feldman, P.J.; Willemsen, G.; Kirschbaum, C.; Marmot, M. Socioeconomic status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosom. Med.* 2003, 65, 461–470.
66. Chang, S.J.; Koh, S.B.; Cha, B.S.; Park, J.K. Job characteristics and blood coagulation factors in Korean male workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2002, 44, 997–1002.

67. Hansen, A.M.; Larsen, A.D.; Rugulies, R.; Garde, A.H.; Knudsen, L.E. A review of the effect of the psychosocial working environment on physiological changes in blood and urine. *Basic Clin. Pharm. Toxicol.* 2009, 105, 73–83.
68. Von Känel, R.; Dimsdale, J.E.; Ancoli-Israel, S.; Mills, P.J.; Patterson, T.L.; McKibbin, C.L.; Archuleta, C.; Grant, I. Poor sleep is associated with higher plasma proinflammatory cytokine interleukin-6 and procoagulant marker fibrin D-dimer in older caregivers of people with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006, 54, 431–437.
69. Mausbach, B.T.; Ancoli-Israel, S.; von Känel, R.; Patterson, T.L.; Aschbacher, K.; Mills, P.J.; Ziegler, M.G.; Dimsdale, J.E.; Calleran, S.; Grant, I. Sleep disturbance, norepinephrine, and D-dimer are all related in elderly caregivers of people with Alzheimer disease. *Sleep* 2006, 29, 1347–1352.
70. Von Känel, R.; Dimsdale, J.E.; Patterson, T.L.; Grant, I. Acute procoagulant stress response as a dynamic measure of allostatic load in Alzheimer caregivers. *Ann. Behav. Med.* 2003, 26, 42–48.
71. Von Känel, R.; Dimsdale, J.E.; Mills, P.J.; Ancoli-Israel, S.; Patterson, T.L.; Mausbach, B.T.; Grant, I. Effect of Alzheimer caregiving stress and age on frailty markers interleukin-6, C-reactive protein, and D-dimer. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006, 61, 963–969.
72. Von Känel, R.; Mausbach, B.T.; Dimsdale, J.E.; Mills, P.J.; Patterson, T.L.; Ancoli-Israel, S.; Ziegler, M.G.; Roepke, S.K.; Allison, M.; Grant, I. Problem behavior of dementia patients predicts low-grade hypercoagulability in spousal caregivers. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2010, 65, 1004–1011.
73. Isidori, A.M.; Minnetti, M.; Sbardella, E.; Graziadio, C.; Grossman, A.B. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur. J. Endocrinol.* 2015, 173, R101–R113.
74. Majoor, C.J.; Sneeboer, M.M.; de Kievit, A.; Meijers, J.C.; van der Poll, T.; Lutter, R.; Bel, E.H.; Kamphuisen, P.W. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *J. Thromb. Haemost.* 2016, 14, 716–723.
75. Van Zaane, B.; Nur, E.; Squizzato, A.; Gerdes, V.E.A.; BÜLLer, H.R.; Dekkers, O.M.; Brandjes, D.P.M. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J. Thromb. Haemost.* 2010, 8, 2483–2493.
76. Chaari, A.; Ghadhoune, H.; Chakroune, O.; Abid, H.; Turki, O.; Bahloul, M.; Bouaziz, M. The use of a low dose hydrocortisone to prevent pulmonary embolism in patients with multiple trauma. *Int. J. Clin. Pharm.* 2013, 35, 593–599.