

УДК 616-005.1-08:616-008.92

В. І. Швець
В. А. Дорошко
В. Я. Трутяк
С. І. Анохіна

Буковинський державний медичний
університет, Чернівці

ВПЛИВ УМОВ ВОДНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ НА АГРЕГАТНИЙ СТАН КРОВІ ПРИ ДІЇ ГОРМОНІВ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ

Ключові слова: депривація, гемостаз, фібриноліз, регуляція

Резюме. Дослідження проведені з метою з'ясування ролі вазопресину, альдостерону та ренін-ангіотензинової системи в регуляції агрегатного стану крові в білих щурів в умовах водної депривації. Установлено, що через 48 год. водної депривації у щурів зменшується інтенсивність генерації тромбіну по внутрішньому шляху утворення протромбіназного комплексу, тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються без змін. У той же час, відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів. У відповідь на зневоднення організму впродовж 48-годинного 100% обмеження доступу до води спостерігається одночасна активація антидіуретичних (вазопресин) й антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронова система). Рівень вазопресину крові при 48-годинному зневодненні організму з великою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазмового фібринолізу.

Вступ

Відомо, що ангіотензин II відіграє центральну роль у кардіоваскулярному гомеостазі і діє на різні органи, включаючи надниркові залози, нирки, головний мозок, серце, клітини гладенької мускулатури і симпатичну нервову систему. На даному рівні він бере участь у процесах регуляції клітинної проліферації і апоптозу, міграції клітин, запалення, синтезу і вивільнення багатьох медіаторів, таких як фактор росту тромбоцитів і ендотелін-1, а також синтезу позаклітинного матрикса [6]. Традиційно вважається, що ренін-ангіотензинова система регулює кров'яний тиск, секрецію альдостерону і реабсорбцію іонів натрію. Останніми роками стало відомо, що ангіотензин II утворюється локально – в головному мозку, нирках і серці, виявляючи авто- і паракринну активність [8].

Крім того, показано, що різноманітні антагоністи рецепторів ангіотензину II (тип AT1), зокрема лозартан, пригнічують функціональну активність тромбоцитів [5,7,9].

Водночас вплив інших гормонів, що регулюють водно-сольовий обмін і гемодинаміку, на систему регуляції агрегатного стану крові залишається не з'ясованим.

Мета дослідження

Встановити роль вазопресину, альдостерону і ренін-ангіотензинової системи в регуляції агрегатного стану крові у білих щурів за умов водної депривації.

Матеріал і методи

Дослідження виконано на 44 самцях білих щурів. Депривацію забезпечували шляхом позбавлення тварин доступу до питної води впродовж 48 год. Тварини контрольної групи знаходилися на звичайному водному раціоні. Проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали. Збір крові проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) з черевної аорти силіконовим шприцом. Кров стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об/хв., відокремлювали плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення в плазмі крові активності реніну (CIS International, Франція), концентрацій альдостерону (CIS International, Франція), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і α -передсердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide, Peninsula Lab. Inc., США).

Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів [4] та індексом їх спонтанної агрегації. Коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час і активований парціальний тромбопластиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

Визначення ферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили за лізисом азофібрину ("Simko Ltd", Україна): при інкубації азофібрину в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу,

які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін. Інтенсивність фібринолізу оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі (спектрофотометр "СФ-46") в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментативний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між зазначеними показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [3]. Хагеманзалежний фібриноліз, активність антиплазмінів і концентрацію в крові розчинних комплексів фібринономеру визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t -критерію Стьюдента [1].

Обговорення результатів дослідження

Як свідчать результати дослідження, що наведені у таблиці, водна депривація призводила до зменшення активованого парціального тромбoplastинового часу в 1,4 раза, однак не впливала на показники протромбінового часу. Отже, на тлі зневоднення організму тварин зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються сталими.

Водночас відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів: відсоток адгезивних тромбоцитів та індекс їх спонтанної агрегації виявилися меншими за контроль відповідно у 2,8 і 1,8 раза. Ферментативна фібринолітична активність, навпаки, різко зростала і перевищувала контрольний рівень майже у 4 рази.

Таким чином, в умовах підвищення в'язкості крові внаслідок 48-годинної водної депривації активуються механізми, спрямовані на зменшення її прокоагуляційного і підвищення фібринолітичного потенціалу. Для визначення у зазначених процесах ролі гормонів, що регулюють водно-сольовий обмін, проведений кореляційний аналіз між параметрами гемостазу і фібринолізу та показниками концентрації в крові вазопресину (АДГ), α -передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП), активності реніну плазми (АРП) і альдостерону.

Перш за все, слід відзначити, що серед усіх регуляторів водно-сольового обміну, що вивчалися, вірогідних змін не зазнавав лише рівень у крові ПНП. Концентрації решти гормонів у плазмі крові зростали: вазопресину – у 4,9 раза, альдостерону – в 2,1 раза. Активність реніну плазми значно підвищувалась і була більшою за контроль майже у 7 разів. На нашу думку, до такої регуляторної реакції на водну депривацію призводить зменшення об'єму циркулюючої крові і підвищення її осмолярності: на перший стимул реагує ренін-ангіотензинова система, на другий – антидіуретична система [2].

Кореляційний аналіз виявив у контрольних тварин лише один зв'язок на міжсистемному рівні – концентрація в плазмі крові вазопресину була позитивно взаємозв'язаною з активністю реніну плазми: АДГ – АРП: $r = 0,685$; $n=24$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y = 0,3703+0,6545x$) [К1]. На рівні внутрішньосистемної взаємодії також встановлена одна позитивна кореляційна залежність – між показниками, що характеризують функціональну активність

Таблиця

Зміни параметрів гемостазу і гормональної регуляції водно-сольового обміну в умовах водної депривації ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль, $n=24$	Депривація, $n=22$
Активованний парціальний тромбoplastиновий час, с	40,89 \pm 1,68	29,64 \pm 1,68 $p<0,001$
Протромбіновий час, с	20,82 \pm 0,49	20,70 \pm 0,66 $p>0,5$
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	5,96 \pm 0,37	2,16 \pm 0,23 $p<0,001$
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	35,34 \pm 1,42	19,68 \pm 1,29 $p<0,001$
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/мл за 1 год.	2,26 \pm 0,21	8,41 \pm 0,81 $p<0,001$
Вазопресин, пг/мл	4,08 \pm 0,56	19,89 \pm 2,20 $p<0,001$
Передсердний натрійуретичний пептид, пг/мл	14,58 \pm 1,85	13,80 \pm 1,78 $p>0,5$
Активність реніну плазми, нг/мл за 1 год.	2,17 \pm 0,30	14,14 \pm 1,50 $p<0,001$
Альдостерон, нг/мл	1,00 \pm 0,14	2,12 \pm 0,20 $p<0,001$

Примітка. p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень.

тромбоцитів: VAT – ICAT: $r = 0,962$; $n=24$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y = 0,2906+19,57x$) [K2].

В умовах депривації кількість кореляційних зв'язків зростала, з'явилася кореляція між параметрами фібринолізу та показниками гормональної регуляції водно-сольового обміну: АДГ – ФФА: $r = 0,948$; $n=22$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y = 0,3471+1,51x$) [Д1]. Отже, рівень вазопресину крові при зневодненні організму з високою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазматичного фібринолізу. Решта кореляційних зв'язків виявлені всередині системи гемостазу: VAT – ICAT: $r = 0,996$; $n=22$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y = 5,6+7,61x$) [Д2], VAT – АПТЧ: $r = -0,585$; $n=22$; $p<0,01$ (рівняння лінійної регресії $y = -4,295+38,89x$) [Д3], ICAT – АПТЧ: $r = -0,567$; $n=22$; $p<0,01$ (рівняння лінійної регресії $y = -0,7399+44,2x$) [Д4]. Наявність негативної кореляційної залежності між показниками функціональної активності тромбоцитів і активованим парціальним тромбoplastинним часом (Д3, Д4) може свідчити про те, що в умовах депривації інтенсивність утворення тромбіну за внутрішнім шляхом згортання крові цілком залежить від стану тромбоцитарної ланки первинного гемостазу.

Висновки

1. В умовах 48-годинної водної депривації зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються сталими. Водночас відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів.

2. У відповідь на зневоднення організму впродовж 48-годинного 100% обмеження доступу до води спостерігається одночасна активація антидіуретичних (вазопресин) і антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронова система).

3. Рівень вазопресину крові при 48-годинному зневодненні організму з високою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазматичного фібринолізу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним видається вивчення взаємозв'язку між механізмами взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну.

Література. 1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц / – М.: Практика, 1999. – 459 с. 2. *Гормоны и почки* / Под ред. П.А. Филиппа, С.И. Джонсона. – пер. с англ. – М.: Наука, 2000. – 98 с. 3. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. д-ра мед. наук. 14.03.05 / О.Л. Кухарчук // – Одеса, 1996. – 37 с. 4. Мищенко В.П. Простой метод опреде-

ления адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П. Мищенко, Н.В. Крохмаль, К.А. Надутый // Физиологический журнал. – 1980. – Т. 26, № 2. – С.282-283. 5. *In vivo* effect of losartan on platelet aggregation in patients with hypertension / R. Akdemir, H. Ozhan, M. Yazici et al // Heart Vessels. – 2004. – Vol. 19. – P.167-171. 6. Amano S Angiotensin II stimulates platelet-derived growth factor-B gene expression in cultured retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species generation / [S. Amano, S. Yamagishi, Y. Inagaki, T. Okamoto] // Int. J. Tissue React. – 2003. – Vol. 25. – P.51-55. 7. Bertrand M.E. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials / M.E. Bertrand // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20. – P.1559-1569. 8. Castro-Chaves P. Renin-angiotensin system and its role in cardiovascular physiopathology and therapy / Castro-Chaves P., Leite-Morcia A.F // Rev. Port. Cardiol. 2004. – Vol. 23, Suppl 2. – P.1161-1177. 9. Chlopicki S. Antiplatelet action of losartan involves TXA2 receptor antagonism but not TXA2 synthase inhibition / S. Chlopicki // J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – Vol. 51. – P.715-722.

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ВОДНОЙ ДЕПРИВАЦИИ НА АГРЕГАТНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ГОРМОНОВ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА

В. И. Швець, В. А. Дорошко, В. Я. Трутяк, С. И. Анохина

Резюме. Исследование проведено с целью выяснения роли вазопресина, альдостерона и ренин-ангиотензиновой системы в регуляции агрегатного состояния крови у белых крыс в условиях водной депривации. Установлено, что через 48 часов водной депривации у крыс уменьшается интенсивность генерации тромбина по внутреннему пути образования протромбиназного комплекса, тогда как внешние механизмы свертывания крови остаются без изменений. В то же время, происходит угнетение функциональной активности тромбоцитов. В ответ на обезвоживание организма в течение 48-часового 100% ограничения доступа к воде наблюдается одновременная активация антидиуретических (вазопресин) и антинатрийуретических систем (ренин-ангиотензин-альдостеронова система). Уровень вазопресина крови при 48-часовом обезвоживании организма с высокой силой позитивно коррелирует с интенсивностью ферментативного плазменного фибринолиза.

Ключевые слова: депривация, гемостаз, фибринолиз, регуляция

INFLUENCE OF TERMS OF WATER DEPRIVATION ON THE AGGREGATE BLOOD STATE OF HORMONES WATER-SALT EXCHANGE

V. I. Shvets, V. A. Doroshko, V. Ya. Trutiak, S. I. Anokhina

Abstract. The research has been carried out to elucidate the role of vasopressin, aldosterone and renin-angiotensin system in regulation of aggregate blood state in white rats under conditions of water deprivation. It has been established that in 48 hours of water deprivation the intensity of thrombin generation decreases in accordance with the internal way of the formation of the prothrombinase complex, whereas the external mechanisms of blood clotting remain constant. Simultaneously, there occurs an inhibition of the functional activity of thrombocytes. In response to exciccosis during 48 hours 100% water deprivation there occurs a simultaneous activation of antidiuretic (vasopressin) and antidiuretic systems (renin-angiotensin-aldosterone system). The level of blood vasopressin in case of 48 hours exciccosis with high power positively correlates with the intensity of enzymatic plasma fibrinolysis.

Key words: deprivation, hemostasis, fibrinolysis, regulation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol. 9, №1 (31). - P.92-94.

Надійшла до редакції 25.02.2010

Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий

© В. І. Швець, В. А. Дорошко, В. Я. Трутяк, С. І. Анохіна, 2010