УДК 616- 005.1- 08: 616-008.92

В. І. Швець
О. В. Ясінська
В. О. Дячук
В. Г. Остапчук
Н. В. Швець

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ ПІСЛЯ КРОВОВТРАТИ

***Ключові слова**: ізоосмолярна гіпо– і гіпергідратація, гормони, гемостаз.*

***Резюме.** Отримані нами дані підтверджують, що перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру постгеморагічну гіповолемію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням концентрації крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації α-передсердного натрійуретичного пептида (ПНП).*

Вступ

Останніми роками все більшої уваги надається проблемі взаємозв'язку механізмів регуляції агрегатного стану крові і водно-сольового обміну. З'ясовано, що вазопресин не тільки впливає на тонус судин і проявляє антидіуретичні ефекти на рівні нирок, але й безпосередньо впливає на функцію тромбоцитів, сприяє виділенню VIII фактора згортання крові (стимуляція V_2-рецепторів). З останнім пов'язують ефективність агоніста V_2-рецепторів десмопресину при хворобі Вілебранда і тяжких формах порушення гемостазу (уремічна кровотеча, цироз печінки) [4].

Відомо, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові [5]. За умов дегідратації у щурів зростає концентрація ангіотензину II. Водночас встановлено, що при збільшенні гематокриту еластичність згустка крові знижується, а здатність до деформації підвищується. Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами ОЦК і гемостатичними параметрами, залишаються не з'ясованими.

Проблема регуляції агрегатного стану крові традиційно перебуває в центрі уваги багатьох дослідників, що пов'язане з важливістю порушень гемостазу не тільки при патології крові, але й при різноманітних захворюваннях внутрішніх органів. Останніми роками уточнені механізми тромбоцитарно-судинного гемостазу [8]. Сформовані нові погляди на молекулярні механізми згортання крові і фібринолізу [3], розвинуто уявлення про функціональну систему гемостазу, з'являються окремі повідомлення про спряженість систем регуляції водно-сольового обміну і згортання крові. Проте останній аспект проблеми взаємодії системи регуляції агрегатного стану крові з іншими функціональними системами організму вивчений недостатньо. Особливо це стосується питання спряженості процесів регуляції водно-сольового обміну й гемокоагуляції в умовах змін параметрів об'ємного гомеостазу.

Мета дослідження

Встановити взаємозв'язки між параметрами гормональної регуляції водно-сольового обміну й гемостазу при гострих порушеннях об'єму циркулюючої крові.

Матеріал і методи

Дослідження виконано на 30 самцях білих щурів. Зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) у щурів дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом забору крові з яремної вени в кількості 2% від маси тіла. Тваринам контрольної групи проводили ті ж етапи операції, але кров з яремної вени не забирали. Збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) у щурів дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом уведення в яремну вену електролітного розчину, близького до складу крові (розчин Кребса-Ханзеляйта) з доданням 5% альбуміну в кількості 2% від маси тіла. Тваринам контрольної групи проводили ті самі етапи операції, але електролітний розчин в яремну вену не уводили [2]. Через 30 хв у всіх щурів кров збирали з черевної аорти силіконованим шприцом, під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), стабілізували цитратом натрію, послідовно центрифугували при 1000

© *В. І. Швець, О. В. Ясінська, В. О. Дячук, В. Г. Остапчук, Н. В. Швець, 2011*

та 3000 об/хв, відокремлюючи плазму від еритроцитів.

Оцінку стану гормональних систем регуляції водно-сольового обміну проводили на підставі радіоімунного визначення концентрацій в плазмі крові ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), 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 та індексом їх спонтанної агрегації [6]. Коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

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

Обговорення результатів дослідження

Як видно з даних, що наведені у таблиці, у щурів зі зменшенням об'єму циркулюючої крові плазмова концентрація ангіотензину II збільшувалась у 4,5 раза, рівень антидіуретичного гормону зростав у 2,2 раза, тоді як вміст у крові α-передсердного натрійуретичного пептиду (α-ПНП), навпаки, зменшувався у 2,6 раза. У щурів зі збільшенням ОЦК концентрація в крові ангіотензину II зменшувалася на 35,6%, рівень антидіуретичного гормону знижувався у 2,7 раза, тоді як концентрація в плазмі крові ±-передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищувалася на 27,1%. Порівняльний аналіз показав, що при збільшенні ОЦК вміст у крові ангіотензину II у 7 разів, а концентрація вазопресину в 6 разів меншою, ніж при постгеморагічній гіповолемії. Водночас плазмовий рівень α-ПНП, навпаки, у 2,8 раза вищий за умов ізоосмолярної гіпергідратації.

Отже, перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на постгеморагічну гіповолемію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, тоді як в умовах ізоосмолярної гіпергідратації гормональна реакція спрямована на виведення з організму надлишку води та іонів натрію.

В умовах постгеморагічної гіповолемії зміни з боку первинного гемостазу характеризувалися збільшенням кількості тромбоцитів на 23,2%, що супроводжувалося підвищенням їх функціональної активності – відсоток адгезивних тромбоцитів зростав у 2,5 раза, індекс їх спонтанної агрегації – в 1,8 раза. Водночас з боку параметрів гемокоагуляції, які характеризують вторинний гемостаз, жодних вірогідних змін не відбувалося: показники часу рекальцифікації, активованого парціального тромбопластинового часу, протромбінового і тромбінового часу залишалися сталими. Таким чином, в умовах гострого зниження ОЦК активується тромбоцитарна ланка первинного гемостазу, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється.

Кількість тромбоцитів при ізоосмолярній гіпергідратації зменшувалася на 20,1%, відсоток адгезивних тромбоцитів – на 30,2%, однак індекс спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідних змін не зазнавав. Аналіз часових параметрів, які характеризують вторинний гемостаз, показав, що час рекальцифікації плазми крові в щурів дослідної групи зменшувався на 21,8%, активований парціальний тромбопластиновий час – на 14,7%, протромбіновий час – на 26,6%, тромбіновий час – на 32,1%. Таким чином, незважаючи на пригнічення тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, у відповідь на збільшення об'єму циркулюючої крові у тварин швидко розвивається хронометрична гіперкоагуляція, яка зумовлена прискоренням утворення протромбіназного комплексу як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмами тромбіногенезу, що відбувається на тлі інтенсифікації фібриногенезу.

Отже, основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів в умовах гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія якого модулюється протилежними ефектами α-ПНП.

Відомо, що вазоконстрикторні ефекти ангіотензину II супроводжуються підвищенням напруги зсуву. Водночас підвищення останньої від 0,27 до 19 дкн/см^2 стимулює секрецію ендотеліальними клітинами інгібітору шляху тканинного фактора, а більш висока напруга зсуву прямопропорційно збільшує вміст антигену та мРНК інгібітору шляху тканинного фактора в ендотеліоцитах. Крім того, при культивації ендотеліальних та гладеньком'язових клітин в умовах ламінарної фізіологічної напруги зсуву її підвищення протягом першого часу швидко і різко знижує вміст в ендотеліоцитах фактора фон Вілебранда. Не виключено, що саме через зазначені вище механізми реалізується спряженість між процесами регуляції об'єму циркулюючої крові та її рідинним станом: збільшення вмісту в крові ангіотензину II призводить ємність судин у відповідність до гіповолемичних змін, сприяє активації тромбоцитів і водночас гальмує процес активації вторинного гемостазу шляхом індукції синтезу в ендотеліоцитах інгібітору тканинного фактора і пригнічення утворення фактора фон Вілебранда.

Таблиця

Зміни показників гормональної регуляції водно-сольового обміну і гемостазу в щурів зі зменшенням та збільшенням об'єму циркулюючої крові (x±Sx)

Показники, що вивчалися	Контроль n=15	Зменшення ОЦК n=15	Збільшення ОЦК N=15
Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл	17,51±1,91	78,10±7,13 P<0,001	11,28±0,86 P<0,01 P1<0,001
Концентрація в крові вазопресину, пг/мл	3,43±0,38	7,44±0,82 P<0,001	1,26±0,10 P<0,001 P1<0,001
Концентрація в крові передсердного натрій-уретичного гормону, пг/мл	111,80±6,39	42,90±3,93 P<0,001	142,10±9,69 P<0,02 P1<0,001
Кількість тромбоцитів, тис.	547,80±19,42	674,90±23,75 P<0,001	437,90±15,43 P<0,001 P1<0,001
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	3,18±0,40	7,81±1,10 P<0,001	2,22±0,16 P<0,05 P1<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	26,20±2,56	48,38±3,20 P<0,001	23,45±1,96 P>0,4 P1<0,001
Час рекальцифікації, с	75,71±2,36	76,22±4,18 P>0,9	59,20±3,31 P<0,001 P1<0,01
Активований парціальний тромбопластиновий час, с	32,03±1,75	29,97±0,95 P>0,3	27,31±1,35 P<0,05 P1>0,1
Протромбіновий час, с	18,96±0,66	20,91±1,13 P>0,1	13,91±1,11 P<0,001 P1<0,001
Тромбіновий час, с	11,79±0,80	12,89±0,85 P>0,3	8,00±0,52 P<0,001 P1<0,001

Примітка. P – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P1 – ступінь вірогідності різниць показників у тварин зі зменшенням та збільшенням об'єму циркулюючої крові; n – число спостережень

При ізоосмолярній гіпергідратації у крові суттєво підвищується рівень ±-ПНП, який здатний пригнічувати активність ренін-ангіотензинової системи та моделювати секрецію вазопресину не тільки в еферентному ланцюзі системи осморегуляції, але й в аферентному і центральному ланцюгу рефлекторної дуги [7]. Зокрема, вивчення ролі гормонів у волюморегуляції показало, що в початковому періоді невагомості, а також при моделюванні характерного перерозподілу рідини за допомогою антиортостазу і водної імерсії відбувається зниження секреції антидіуретичного гормону і пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи при одночасному збільшенні вмісту в крові атріального натрійуретичного пептиду. При внутрішньовенній інфузії людині фізіологічного розчину показники активності реніну в плазмі крові та екскреція альдостерону з сечею також значно знижуються [9].

Дані літератури стосовно впливу ізоосмолярної гіпергідратації на гемостаз є досить суперечливими. Li Yong et al. [11] наголошують, що гіперволемічна гемоделюція, яка зменшує гематокрит на 25,5%, супроводжується подовженням як активованого парціального часу, так і протромбінового часу. За даними Nielsen V.G., Baird M.S., розведення крові кроликів *in vitro* пригнічувало гемостатичні функції, тоді як аналогічний ступінь гемодилюції *in vivo* вірогідних змін тромбоеластографічних показників не викликав. Водночас Iselin B.M. et al. [10] показали, що покрокове зниження гематокриту від 40 до 10% скорочує час реакції і час згортання та підвищує максимальну амплітуду. Результати останньої роботи узгоджуються з нашими даними про розвиток у щурів зі збільшеним ОЦК хронометричної гіперкоагуляції, що має певний біологічний сенс – в умовах об'ємного перевантаження судинного русла потенціал гемокоагуляції повинен бути підвищеним для ефективного запобігання потенційній кровотечі.

Висновки

1. В умовах гострої постгеморагічної гіповолемії спостерігається збільшення вмісту в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшення концентрації α-передсердного натрійуретичного пептиду. В умовах ізоосмолярної гіпергідратації концентрація в крові ангіотензину II зменшується, рівень антидіуретичного гормону знижується, тоді як концентрація в плазмі крові α-передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищується, що створює регуляторний

потенціал, спрямований на виведення з організму надлишку води та іонів натрію.

2. В умовах гострого зниження ОЦК спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється. При збільшенні ОЦК кількість тромбоцитів знижується, зменшується відсоток адгезивних тромбоцитів, що відбувається на тлі хронометричної гіперкоагуляції.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є з'ясування механізму взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові з іншими функціональними системами організму.

Література. 1.Гланц С. Медико-биологическая статистика./ С. Гланц // – М.: Практика, 1999. – 459 с. 2.Гоженко А.И., Функция и энергетический обмен почек у крыс при изменении объема циркулирующей крови / А.И. Гоженко, А.Л. Кухарчук, Ю.И.Грач // Физиол. ж. – 1985. – Т. 31, № 6. – С.667-673. 3.Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования./ Д.М.Зубаиров / / – Казань: Фэн, 2000. – 367 с. 4. Киричук В.Ф. Жидкое состояние крови и его регуляция / В.Ф. Киричук // Клин. и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы "Круглого стола", Саратов, 2001. – С.3. 5. Малачилаева Х.М. Морфо-функциональный анализ микроциркуляции крови при дегидратации и коррекции перфтораном: Автореф. дис… канд. мед. наук./ Х.М. Малачилаева // – Рос. гос. мед. ун-т, Москва, 2000. – 20 с. 6.Мищенко В.П. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов / В.П.Мищенко, Н.В.Крохмаль, К.А.Надутый // Физиол. ж. – 1980. – Т. 26, № 2. – С.282-283. 7.Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани / Ю.В Наточин // Рос. физиол. ж. им. И.П. Сеченова. – 2002. – Т. 88, № 2. – С.129-143. 8.Шутикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз./ А.С.Шутикова //– СПб: Изд-во ГМУ, 2002.–22 с. 9.Agnoli G.C. Volume-induced natriuresis in healthy women: Renal metabolism of prostacyclin and thromboxane, and physiological role of prostanoids /G.C.Agnoli, R.Borgatti, M.Cacciari // Prostagland., Leukothrienes, Essent. Fatty Acids. – 2001. – Vol. 64, № 2. – P. 95-103. 10.Iselin B.M.Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation / B.M.Iselin, P.F.X.Willimann, M.Casutt // Brit. J. Anaesth. – 2001. – Vol. 87, № 2. – P. 246-249. 11.Li Yong Shoudu yike daxue xuebao/ Yong Li, Tong Zhang, Baoguo Wang // J. Cap. Univ. Med. Sci. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P.165-168.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ СИСТЕМНОЙ КРОВОПОТЕРИ

В. И. Швец, О. В. Ясинская, В. О. Дячук, В. Г. Остапчук, Н. В. Швец

Резюме. В работе установлено, что перестройка гормональной регуляции водно-солевого обмена в ответ на острую постегеморрагическую гиповолемию направлена на задержку в организме воды и ионов натрия на фоне увеличения вазоспастического регуляторного сигнала, что характеризуется увеличением содержания в крови ангиотензина II, антидиуретического гормона и уменьшением концентрации α-предсердного натрийуретического пептида (ПНП).

Ключевые слова: изоосмолярная гипо– и гипергидратация, гормоны, гемостаз.

HORMONAL REGULATION OF A WATER-SALT BALANCE AND PARAMETERS OF HEMOSTASIS AFTER SYSTEMIC LOSS OF BLOOD

V. I. Shvets, O. V. Yasinska, V. O. Diachuk, V. H. Ostapchuk, N. V. Shvets

Abstract. In the research it has been established that the change of the hormonal regulation of a water-salt balance in response to a sharp posthemorrhagic hypovolemia is directed to a delay of water and sodium ions in the body against a background of intensity increase of vasospastic regulatory signal, that is characterized by the increase of the angiotensin II content in the blood, antidiuretic hormone and the decrease of the concentration of *a*-precardiac and Na-uretic peptide (PNP).

Key words: isoosmic,hyperhydration, hormones, hemostasis

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2011.- Vol.10, №1 (35).-P.190-193.

Надійшла до редакції 25.02.2011
Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий
© В. І. Швець, О. В. Ясінська, В. О. Дячук, В. Г. Остапчук, Н. В. Швець, 2011