

Роль гормонів водно-сольового обміну в регуляції агрегатного стану крові у білих щурів в умовах водної депривації

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

Окрім цього, з'ясовано, що різноманітні антагоністи рецепторів ангіотензину II (тип AT1), зокрема лозартан, зумовлюють зниження функціональної активності тромбоцитів [5, 7, 9]. Водночас вплив інших гормонів, що регулюють водно-сольовий обмін і гемодинаміку, на систему регуляції агрегатного стану крові залишається невивченим.

Мета роботи – з'ясування ролі вазопресину, альдостерону та ренін-ангіотензинової системи в регуляції агрегатного стану крові у білих щурів в умовах водної депривації.

Матеріал і методи досліджень. Дослідження здійснювали на 44 білих щурах-самцях. Депривацію забезпечували позбавленням тварин доступу до питної води впродовж 48 год. Тварини контрольної групи перебували на звичайному водному раціоні. При цьому провадили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не брали. Забір крові здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) із черевної аорти силіконованим шприцом. Кров стабілізували цитратом натрію і послідовно центрифугували при 1000 та 3000 об./хв., відокремлюючи плазму від еритроцитів.

Стан гормональних систем регуляції водно-сольового обміну оцінювали за даними 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 часткою адгезивних тромбоцитів [4] та індексом їх спонтанної агрегації [10]. Коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час і активований парціальный тромбoplastиновий час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна).

Ферментативний фібриноліз у плазмі крові визначали за лізисом

азофібрину ("Simko Ltd", Україна): при інкубації азофібрину за наявності активаторів та інгібіторів фібринолізу, які містяться в плазмі крові, утворюється плазмін. Інтенсивність фібринолізу оцінюють за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі (спектрофотометр "СФ-46") при наявності 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 фібрин-мономера визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна).

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за програмою "BioStat" із визначенням *t*-критерію Стьюдента [1].

Результати досліджень та їх обговорення. Як свідчать результати дослідження (див. таблицю), водна депривація призводила до зменшення активованого парціального тромбoplastинового часу (АПТЧ) в 1,4 разу, однак не впливала на протромбіновий час. Отже, на тлі зневоднення організму тварин зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, тоді як зовнішні механізми зсідання крові залишаються сталими.

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

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

П р и м і т к и: *p* – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; *n* – кількість спостережень.

Водночас знижувалася функціональна активність тромбоцитів: частка адгезивних тромбоцитів (ЧАТ) та індекс їх спонтанної агрегації (ІСАТ)

виявились меншими за контроль відповідно у 2,8 і 1,8 разу. Ферментативна фібринолітична активність, навпаки, різко зростала і перевищувала контрольний рівень майже в 4 рази.

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

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

У результаті кореляційного аналізу ми виявили в 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 $y=0,3703+0,6545x$) [K_1]. На рівні внутрішньосистемної взаємодії також була встановлена одна позитивна кореляційна залежність – між показниками, що характеризують функціональну активність тромбоцитів: ЧАТ–ІСАТ: $r=0,962$; $n=24$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y=0,2906+19,57x$) [K_2].

В умовах депривації кількість кореляційних зв'язків зростала, з'явилась кореляція між ферментативною фібринолітичною активністю (ФФА) та показниками гормональної регуляції водно-сольового обміну: АДГ–ФФА: $r=0,948$; $n=22$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y=0,3471+1,51x$) [D_1]. Отже, рівень вазопресину в крові при зневодненні організму з великою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазматичного фібринолізу.

Решта кореляційних зв'язків була виявлена всередині системи гемостазу: ЧАТ–ІСАТ: $r=0,996$; $n=22$; $p<0,001$ (рівняння лінійної регресії $y=5,6+7,61x$) [D_2]; ЧАТ–АПТЧ: $r=-0,585$; $n=22$; $p<0,01$ (рівняння лінійної регресії $y=-4,295+38,89x$) [D_3]; ІСАТ–АПТЧ: $r=-0,567$; $n=22$; $p<0,01$ (рівняння лінійної регресії $y=-0,7399+44,2x$) [D_4].

Наявність негативної кореляційної залежності між функціональною активністю тромбоцитів і активованим парціальним тромбопластиновим часом (D_3 , D_4) може свідчити про те, що в умовах депривації інтенсивність утворення тромбіну за внутрішнім шляхом зсідання крові прямо 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 зсідання крові залишаються сталими. Водночас знижується функціональна активність тромбоцитів.

2. Внаслідок зневоднення організму впродовж 48-годинного 100% обмеження доступу до води спостерігається одночасна активація антидіуретичних (вазопресин) і антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензинальдостеронова система).

3. Рівень вазопресину в крові при 48-годинному зневодненні організму з великою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазмового фібринолізу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
2. Гормоны и почки: Пер. с англ. / Под. ред. П.А. Филлипс, С.И. Джонсон. – 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. – Одеса, 1996. – 37 с.
4. Мищенко В.П., Крохмаль Н.В., Надутый К.А. Простой метод определения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов // Физиол. журн. – 1980. – Т. 26, № 2. – С. 282–283.
5. Akdemir R., Ozhan H., Yazici M. et al. In vivo effect of losartan on platelet aggregation in patients with hypertension // Heart Vessels. – 2004. – V. 19. – P.167–171.
6. Amano S., Yamagishi S., Inagaki Y., Okamoto T. Angiotensin II stimulates platelet-derived growth factor-B gene expression in cultured retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species generation // Int. J. Tissue React. – 2003. – V. 25. – P.51–55.
7. Bertrand M.E. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – V. 20. – P.1559–1569.
8. Castro-Chaves P., Leite-Moreira A.F. Renin-angiotensin system and its role in cardiovascular physiopathology and therapy // Rev. Port. Cardiol. – 2004. – V. 23, suppl 2. – P.1161–1177.
9. Chlopicki S., Koda M., Chabielska E. et al. Antiplatelet action of losartan involves TXA2 receptor antagonism but not TXA2 synthase inhibition // J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – V. 51. – P.715–722.
10. Taccola A., Gotti G.B., Baruffini A., Cipolli P.L. Su un metodo di determinazione quantitativa della aggregabilita plastrinica spontanea // Rass. Med. Sper. – 1980. – V. 27, N 12. – P.795–804.

Стаття надійшла до редколегії 26.01.06

Роль гормонов водно-солевого обмена в регуляции агрегатного состояния крови у белых крыс в условиях водной депривации

В.И. Швец

Исследование проведено с целью выяснения роли вазопрессина, альдостерона и ренин-ангиотензиновой системы в регуляции агрегатного состояния крови у белых крыс в условиях водной депривации.

Установлено, что через 48 ч 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 снижается функциональная активность тромбоцитов. Вследствие обезвоживания организма в течение 48-часового 100% ограничения доступа к воде наблюдается одновременная активация антидиуретических (вазопрессин) и антинатрийуретических систем (ренин-ангиотензин-альдостероновая система). Уровень вазопрессина в крови при 48-часовом обезвоживании организма с высокой силой позитивно коррелирует с интенсивностью ферментативного плазменного фибринолиза.

Ключевые слова: депривация, гемостаз, фибринолиз, регуляция.

The role of the hormones of water-salt metabolism in the regulation of the aggregate blood state in albino rats under conditions of water deprivation

V. Shvets

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 exsiccosis during the 48 hour 100% water deprivation there occurs simultaneous activation of antidiuretic (vasopressin) and antidiuretic systems (renin-angiotensin-aldosterone system). The level of blood vasopressin with 48 hour exciccosis with high power positively correlates with the intensity of enzymatic plasma fibrinolysis.

Key words: deprivation, hemostasis, fibrinolysis, regulation.