

УДК 616-611.7:616-002.9

**В. І. Швець**  
**В. Я. Трутяк**  
**С. І. Анохіна**  
**М. В. Швець**

## РЕГУЛЯЦІЇ АГРЕГАТНОГО СТАНУ КРОВІ ПРИ ДІЇ ЕКЗОГЕННОГО АНАЛОГА ВАЗОПРЕСИНУ

Буковинський державний медичний  
 університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** вазопресин,  
 гемостаз, тромбозити, фібриноліз.

**Резюме.** Уведення щуром синтетичного аналога вазопресину призводить до різкої активації системи плазматичного фібринолізу з підвищенням інтенсивності як неферментативного, так і ферментативного лізису фібрину, що супроводжується значним збільшенням урокіназної активності сечі. У структурі сумарної фібринолітичної активності плазми крові зростає частка високоєфективного ферментативного фібринолізу, що призводить до накопичення в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру.

### Вступ

Взаємодія двох гомеостатичних систем – регуляції агрегатного стану крові і підтримки водно-сольового балансу останніми роками викликає все більше уваги дослідників [3]. Установлено, що вазопресин не тільки впливає на тонус судин і спричиняє антидіуретичний ефект на рівні дистальних каналців нирок, але й прямо діє на функцію тромбоцитів та сприяє виділенню VIII фактора згортання крові через стимуляцію  $V_2$ -рецепторів. З останнім фактом пов'язують ефективність агоніста  $V_2$ -рецепторів десмопресину при хворобі Віллебранда і тяжких формах порушення гемостазу, зокрема при уремичній кровотечі та цирозі печінки [7].

Відомо, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові, підвищує гематокрит і в'язкість крові [6], що за відомою тріадою Вірхова збільшує гемостатичний потенціал і створює передтромботичний стан [4]. Водночас встановлено, що при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а його здатність до деформації підвищується. Доведено, що критичне значення напруги зсуву, яке відповідає критичній схильності згортка до розпаду, є значно вищим за фізіологічний максимум [8]. Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами гормональної регуляції водно-сольового обміну і гемостатичними параметрами, залишаються не з'ясованими. Не виключено, що при дегідратації, яка через гіперосмолярність плазми крові підвищує секрецію вазопресину [7], саме даний гормон впливає на певні ланки системи регуляції агрегатного стану крові, підтримуючи її оптимальні реологічні параметри.

### Мета дослідження

З'ясувати зміни тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, коагуляційного гемостазу, протизгортової системи крові і фібринолізу при внутрішньовенному введенні щуром синтетичного аналога вазопресину.

### Матеріал і методи

Екзогенний вазопресин (Adiuretinum, Ciba, Швейцарія) вводили в яремну вену в дозі 1/100 від маточного розчину – по 0,3 мл на кг маси тіла під нембуталовим наркозом (40 мг на кг маси тіла) за 1 год. до проведення водного навантаження, яке проводили для пригнічення синтезу ендогенного вазопресину [7].

Кров збирали з черевної аорти, використовуючи в якості стабілізатора 3,8% розчин натрію цитрату (1:9). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом їхньої спонтанної агрегації. Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), Хагеманзалежний фібриноліз, потенційну активність плазміногену, активність антиплазмінів та антитромбіну III, концентрацію розчинних комплексів фібрин-мономеру в крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

Дослідження часу рекальцифікації проводили в плазмі, отриманій після центрифугування крові протягом 5 хв. при 1500 об/хв. У пробірку, поміщену у водяну баню, вносили 0,2 мл буфера Міхаеліса з 0,025 М хлористим кальцієм. Через 1 хв. додавали 0,2 мл плазми і одразу вмикали секундомір. Пробірку періодично струшували і відмі-

чали час утворення ниток фібрину (згортка). Для визначення активованого парціального тромбoplastинового часу фіксували час рекальцифікації безтромбоцитарної плазми після стандартизованої контактної (каоліном) та фосфоліпідної (кефаліном) активації згортання крові. Визначали протромбіновий час.

При дослідженні активності антитромбіну III розведену плазму інкубували зі стандартною кількістю тромбіну з активністю 10 NIH/мл (частина тромбіну при цьому з'єднується з антитромбіном III), потім за часом згортання фібриногену визначали залишкову активність тромбіну. Для визначення активності фактора XIII фіксували час розчинення згортка плазми в щавлевокислій сечовині після інкубації плазми з моноіодоцтовою кислотою, котра блокує активацію фактора XIII. При цьому час розчинення згортка залежить від вихідної активності фактора Лакі-Лорана в досліджуваній плазмі.

Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного фібринолізу в плазмі крові проводили за лізисом азофібрину: 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") у присутності е-амінокапронової кислоти (неферментативний фібринолиз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між зазначеними показниками відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [5]. Визначення розчинних комплексів фібрин-мономера в плазмі крові проводили за аналізом їх рецепторної взаємодії зі спеціальним штамом золотистого стафілокока, яку враховували візуально за аглютинацією бактеріальних клітин. Для визначення урокіназної активності сечі проводили інкубацію плазміногену із сечею (котра містить урокіназу), внаслідок чого відбувалось утворення плазміну, активність якого визначали за ступенем лізису азофібрину.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента.

### Обговорення результатів дослідження

Після введення синтетичного аналога вазопресину показники активованого парціального тромбoplastинового часу, протромбінового і тромбінового часу, активності антитромбіну III і активності фібринстабілізуючого фактора практично не змінювались. Водночас спостерігалось зниження у 2,4 раза відсотка адгезивних тромбоцитів та в 1,4 раза – індексу їхньої спонтанної агрегації (табл.).

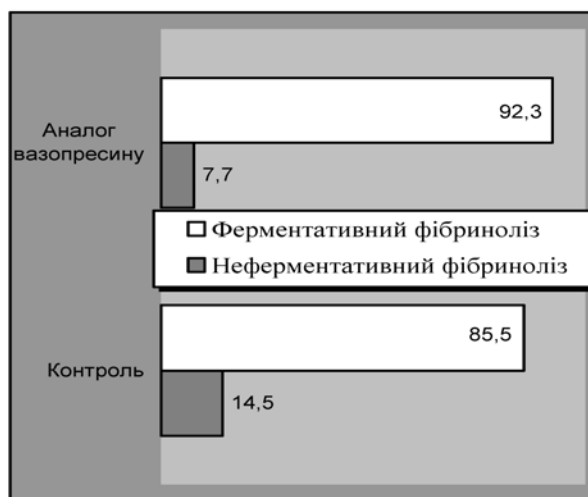


Рис. Дія синтетичного аналога вазопресину на структуру сумарної фібринолітичної активності плазми крові (у % від сумарної інтенсивності фібринолізу)

Більш значних змін зазнавала фібринолітична система плазми крові: сумарна фібринолітична активність збільшувалась у 3,2 раза, неферментативний фібринолиз підвищувався в 1,7 раза, а інтенсивність ензиматичного лізису фібрину була в 3,5 раза вищою за таку у тварин контрольної групи. Внаслідок інтенсифікації плазматичного фібринолізу в крові у досить великій кількості накопичувались розчинні комплекси фібрин-мономеру. Урокіназна активність сечі також зростала і перевищувала контроль на 80,2%.

Зміни структури плазматичного сумарного фібринолізу характеризувались (рис.) зниженням частки неферментативного фібринолізу з 14,5 до 7,7% при відповідному зростанні частки ензиматичного лізису фібрину з 85,5 до 92,3%.

Відомо, що гемодинамічні умови поряд із прокоагулянтними факторами впливають на величину порогової активації внутрішньосудинного згортання крові [2]. Зокрема, тривала дегідратація внаслідок зменшення об'єму циркулюючої крові підвищує гематокрит і в'язкість крові [3]. За таких умов погіршення реологічних характеристик крові здатне призвести до інтраваскулярної гемокоагуляції [4]. Одним із захисних механізмів, спрямованих на збереження мікроциркуляції, є підвищення еластичності згортка крові пропорційно збільшенню гематокриту [6]. Водночас встановлено, що синтетичний аналог лізину-вазопресину реместин підвищує активність тканинного активатора плазміногену, а також викликає дозозалежне підсилення фібринолітичної активності крові [1], що відповідає результатам нашого дослідження.

Крім того, нами виявлений факт пригнічення тромбоцитарної ланки первинного гемостазу під впливом синтетичного аналога вазопресину, що

Таблиця

Вплив внутрішньовенного введення синтетичного аналога вазопресину на систему регуляції агрегатного стану крові у білих щурів в умовах водного навантаження ( $x \pm Sx$ )

Показники, що вивчалися	Контроль n=11	Введення аналога вазопресину n=11
Активованій парціальний тромбoplastинний час, с.	37,07±2,06	35,94±2,64 p>0,7
Протромбіновий час, с.	18,94±1,23	20,94±1,16 p>0,3
Тромбіновий час, с.	12,90±0,80	11,81±0,88 p<0,4
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	4,42±0,43	1,88±0,27 p<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	39,62±1,86	29,10±2,52 p<0,05
Активність антитромбіну III, %	92,93±2,65	92,65±4,33 p>0,1
Активність XIII фактора, %	82,77±3,35	84,27±3,87 p>0,8
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/ 1 мл за 1 год.	3,87±0,26	12,41±0,94 p<0,001
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/ 1 мл за 1 год.	0,56±0,09	0,95±0,14 p<0,05
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/ 1 мл за 1 год.	3,31±0,26	11,47±0,98 p<0,001
Концентрація в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру, мкг/мл	<i>не визначаються</i>	7,90±0,80
Урокіназна активність сечі, од.	35,66±1,83	64,27±4,39 p<0,001

**Примітка.** p – ступень достовірності різниць показників відносно контролю; n – число спостережень

також запобігає загрози внутрішньосудинного мікротромбоутворення. Не виключено, що вазопресин має прямий вплив на функціональну активність тромбоцитів [7] або реалізує свої протиагрегаційні ефекти через біологічно активні речовини ендотеліальних клітин [9].

### Висновки

1. Внутрішньовенне введення синтетичного аналога вазопресину не впливає на інтенсивність тромбіногенезу і фібриногенезу та не змінює протизгортаючий потенціал крові у білих щурів.

2. Синтетичний аналог вазопресину знижує функціональну активність тромбоцитів, про що свідчить суттєве зменшення відсотка адгезивних тромбоцитів та індексу їхньої спонтанної агрегації.

3. Введення щурам синтетичного аналога вазопресину призводить до різкої активації системи плазмового фібринолізу з підвищенням інтенсивності як неферментативного, так і ферментативного лізису фібрину, що супроводжується значним збільшенням урокіназної активності сечі. У структурі сумарної фібринолітичної активності плазми крові зростає частка високоєфективного ферментативного фібринолізу, що призводить до накопичення в плазмі крові розчинних комплексів фібрин-мономеру.

### Перспективи подальших досліджень

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

**Література.** 1. Голубева М.Г. Влияние аналога лизил-вазопресина реместина на некоторые показатели системы гемостаза у крыс / М.Г.Голубева, М.Е. Григорьева // Вестник МГУ. – 2002. – Сер. 12, № 2. – С. 8-11. 2. Гузеватых А. П. Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого тромбообразования: Автореф. дис. канд. физ.-мат. наук / А. П. Гузеватых – М.: МГУ, 2000. – 24 с. 3. Киричук В.Ф. Жидкое состояние крови и его регуляция / В.Ф.Киричук // Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы «Круглого стола», Саратов, 2001. – С.3. 4. Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И.Козинец, В.А. Макарова. – М.: Издво Триада-Х, 1997. – 480 с. 5. Кухарчук О.Л. Патогенетическая роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок Автореф. дис... д-ра мед. наук / О.Л. Кухарчук // – Одеса, 1996. – 37 с. 6. 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. 7. Наточин Ю.В. Вазопресин: механизм действия и клиническая физиология / Ю.В.Наточин // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С.43-50. 8. Riha P. Kinetics of blood coagulation, elasticity and fracture strain of clots / P.Riha, X.Wang, R.Liao, J.-F.Stoltz // Biorheology. – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P.153. 9. Suzuki Y. Synergistic disaggregation of platelets by the products of endothelial cells or their analogs / Y.Suzuki, H.Takami, Y.Tamai et al. // Haematologia. – 2000. – Vol. 30. – P.81-90.

**РЕГУЛЯЦИЯ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭКЗОГЕННОГО АНАЛОГА  
ВАЗОПРЕССИНА****В. И. Швець, В. Я. Трутяк, С. И. Анохина, М. В. Швець**

**Резюме.** Введение крысам синтетического аналога вазопрессина приводит к резкой активации системы плазменного фибринолиза с повышением интенсивности как неферментативного, так и ферментативного лизиса фибрина, что сопровождается значительным увеличением урокиназной активности мочи. В структуре суммарной фибринолитической активности плазмы крови возрастает доля высокоэффективного ферментативного фибринолиза, что приводит к накоплению в плазме крови растворимых комплексов фибрин-мономера.

**Ключевые слова:** вазопрессин, гемостаз, тромбоциты, фибринолиз.

**REGULATION OF AGGREGATE BLOOD STATE  
UNDER THE INFLUENCE OF EXOGENOUS  
ANALOG OF VASOPRESSIN****V. I. Shvets, V. Ya. Trutiak, S. I. Anokhina, N. V. Shvets**

**Abstract.** The introduction of a synthetic analog of vasopressin to rats results in a sharp activation of the system of plasma fibrinolysis with an elevation of the intensity of both nonenzymatic and enzymatic fibrin lysis which is accompanied by a considerable increase of the urokinase urinary activity. The role of highly effective enzymatic fibrinolysis increases within the pattern of the total fibrinolytic activity, resulting in an accumulation of soluble complexes of fibrinmonomer in the blood plasma.

**Key words:** vasopressin, hemostasis, thrombocytes, fibrinolysis.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)***Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №3 (33). - P.121-124.**Надійшла до редакції 25.08.2010**Рецензент – проф. Ю. С. Роговий**© В. І. Швець, В. Я. Трутяк, С. І. Анохіна, М. В. Швець, 2010*