

УДК 616- 005.1- 08: 616-008.92

В. І. Швець
С. І. Анохіна
Н. В. Швець
Г. І. Ходоровський

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

ЗМІНИ РЕГУЛЯЦІЇ ГЕМОСТАЗУ ТА ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЗМЕНШЕННІ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ

Ключові слова: ізоосмолярна
 гіпогідратація, гормони, гемостаз.

Резюме. У роботі встановлено, що перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням концентрації в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації α -передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). Концентрація в крові α -ПНП виявляє негативний кореляційний взаємозв'язок з параметрами функціональної активності тромбоцитів. Основним фактором, що сприяє активації тромбоцитів в умовах гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія якого модулюється протилежним ефектом α -ПНП.

Вступ

Останніми роками все більше уваги надається проблемі взаємозв'язку механізмів регуляції агрегатного стану крові і водно-сольового обміну [3]. Зокрема з'ясовано, що вазопресин не тільки впливає на тонус судин і проявляє антидіуретичні ефекти на рівні нирок, але й безпосередньо діє на функцію тромбоцитів, сприяє виділенню VIII фактору згортання крові (стимуляція V_2 -рецепторів). З останнім пов'язують ефективність агоністу V_2 -рецепторів десмопресину при хворобі Віллебранда і важких формах порушення гемостазу (уремічна кровотеча, цироз печінки) [6].

Відомо, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові [4]. Водночас встановлено, що при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здібність 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 ОЦК і гемостатичними параметрами, залишаються не з'ясованими.

Мета дослідження

Встановити взаємозв'язки між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну і параметрами гемостазу при гострому зменшенні 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 у кількості 2% від маси тіла [2]. Тваринам контрольної групи проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали. 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 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 [5]. Коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активованний парціальний тромбoplastиновий 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

Таблиця

Зміни показників гормональної регуляції гемостазу та водно-сольового обміну в щурів зі зменшенням об'єму циркулюючої крові ($x \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=15	Зменшення ОЦК n=15
Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл	17,51 \pm 1,91	78,10 \pm 7,13 P<0,001
Концентрація в крові вазопресину, пг/мл	3,43 \pm 0,38	7,44 \pm 0,82 P<0,001
Концентрація в крові передсердного натрійуретичного гормону, пг/мл	111,80 \pm 6,39	42,90 \pm 3,93 P<0,001
Кількість тромбоцитів, тис.	547,80 \pm 19,42	674,90 \pm 23,75 P<0,001
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	3,18 \pm 0,40	7,81 \pm 1,10 P<0,001
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	26,20 \pm 2,56	48,38 \pm 3,20 P<0,001
Час рекальцифікації, с	75,71 \pm 2,36	76,22 \pm 4,18 P>0,9
Активований парціальний тромбопластиновий час, с	32,03 \pm 1,75	29,97 \pm 0,95 P>0,3
Протромбіновий час, с	18,96 \pm 0,66	20,91 \pm 1,13 P>0,1
Тромбіновий час, с	11,79 \pm 0,80	12,89 \pm 0,85 P>0,3

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

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 в 2,6 раза.

Отже, перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу.

Зміни з боку первинного гемостазу характеризувалися збільшенням кількості тромбоцитів на 23,2%, що супроводжувалось 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 спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється.

Кореляційний аналіз у контрольних тварин виявив позитивний взаємозв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і часом рекальцифікації ($y = 0,7375 + 62,8x$; $r = 0,595$, $p < 0,02$; $n = 15$), ангіотензину II і протромбіновим часом ($y = 0,2812 + 14,04x$; $r = 0,811$, $p < 0,001$; $n = 15$), а також між часом рекальцифікації і активованим парціальним тромбопластиновим часом ($y = 0,6182 - 14,78x$; $r = 0,832$, $p < 0,001$; $n = 15$), часом рекальцифікації і протромбіновим часом ($y = 0,1521 + 7,441x$; $r = 0,543$, $p < 0,05$; $n = 15$), часом рекальцифікації і тромбіновим часом ($y = 0,247 - 6,912x$; $r = 0,731$, $p < 0,01$; $n = 15$). У тварин дослідної групи рівень у крові ангіотензину II негативно корелював із вмістом у крові α -ПНП ($y = -0,4297 + 76,46x$; $r = -0,779$, $p < 0,001$; $n = 15$) при позитивних кореляційних зв'язках із відсотком адгезивних тромбоцитів ($y = 0,1281 - 2,197x$; $r = 0,830$, $p < 0,001$; $n = 15$) та індексом їх спонтанної агрегації ($y = 0,368 + 19,64x$; $r = 0,820$, $p < 0,001$; $n = 15$). Водночас концентрація у крові α -ПНП виявляла від'ємну кореляційну взаємозалежність з активністю тромбоцитарної ланки первинного гемостазу, негативно корелюючи з відсотком адгезивних тромбоцитів ($y = -0,2666 + 19,24x$; $r = -0,954$, $p < 0,001$; $n = 15$) та індексом їх спонтанної агрегації ($y = -0,7919 + 82,35x$; $r = -0,974$, $p < 0,001$; $n = 15$). На відміну від даних тварин контрольної групи жодних вірогідних кореляційних зв'язків ангіотензину II з хронометричними параметрами вторинного гемостазу встановлено не було.

У межах згортаючої системи крові також були встановлені кореляції. Час рекальцифікації позитивно корелював з активованим парціальним тромбопластиновим часом ($y = 0,1481 + 18,68x$; $r = 0,651$, $p < 0,01$; $n = 15$), що природно, оскільки обидва показники характеризують інтенсивність тромбіногенезу за внутрішнім шляхом гемокоагуляції. Крім того, виявлялися позитивний кореляційний зв'язок між часом рекальцифікації і протромбіновим часом ($y = 0,15 + 9,47x$; $r = 0,555$, $p < 0,05$; $n = 15$) та негативний – між активованим парціальним тромбопластиновим часом і кількістю в крові тромбоцитів ($y = -14,48 + 1109x$; $r = -0,581$, $p < 0,05$; $n = 15$). Зазначені взаємозалежності особливого значення не мають, оскільки механізми коагуляційного гемостазу в даному випадку залишаються не активованими.

Отже, основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів за умов гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія котрого модулюється протилежними ефектами α -ПНП.

Відомо, що вазоконстрикторні ефекти ангіотензину II супроводжуються підвищенням напруги зсуву. Водночас підвищення останньої від 0,27 до 19 дкн/см² 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 [7, 9]. Крім того, при культивуванні ендотеліальних та гла-

дком'язових клітин за умов ламінарної фізіологічної напруги зсуву її підвищення протягом першої години швидко і різко знижує вміст в ендотеліоцитах фактору фон Віллебранда [10]. 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 фактору фон Віллебранда.

Висновки

1. Перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну у відповідь на гостру ізоосмолярну гіпогідратацію спрямована на затримку в організмі води та іонів натрію на тлі збільшення інтенсивності вазоспастичного регуляторного сигналу, що характеризується збільшенням вмісту в крові ангіотензину II, антидіуретичного гормону і зменшенням концентрації α -передсердного натрійуретичного пептиду.

2. Спостерігається активація тромбоцитарної ланки первинного гемостазу в умовах гострого зниження ОЦК, тоді як інтенсивність тромбіно- і фібриногенезу не змінюється.

3. Основним чинником, що сприяє активації тромбоцитів в умовах гострої ізоосмолярної гіпогідратації, є ангіотензин II, дія котрого модулюється протилежними ефектами α -ПНП. Концентрація у крові α -ПНП виявляє від'ємну кореляційну взаємозалежність із параметрами функціональної активності тромбоцитів.

Перспективи подальших досліджень

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

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. 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. Малачилаева Х.М. Морфо-функциональный анализ микроциркуляции крови при дегидратации и коррекции перфтораном // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Рос. гос. мед. ун-т, Москва, 2000. – 20 с. 5. 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. 6. Наточин Ю.В. Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология / Ю.В. Наточин // Пробл. эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С.43-50. 7. Grabowski E.F. Shear stress decreases endothelial cell tissue factor activity by augmenting secretion of tissue

factor pathway inhibitor / E.F. Grabowski, A.J.Reininger, P.G. Petteruti et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21, № 1. – P.157-162. 8. Riha P. Kinetics of blood coagulation, elasticity and fracture strain of clots / P.Riha, X.Wang, R. Liao et al. // Biorheology. – 1999. – Vol. 36, № 1-2. – P.153. 9. Westmuckett A.D. Fluid flow induces upregulation of synthesis and release of tissue factor pathway inhibitor in vitro / A.D.Westmuckett, C.Lupu, S.Roquefeuil et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 11. – P.2474-2482. 10. Zhang Yan Dier junyi daxue xuebao / Yan Zhang, Xing-Zhong Cong, Zong-Lai Jiang et al. // Acad. J. Second Mil. Med. Univ. – 2000. – Vol. 12, № 11. – P.1017-1019.

ИЗМЕНЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОСТАЗА И ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ УМЕНЬШЕНИИ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

В. И. Швеи, С. И. Анохина,
Н. В. Швеи, Г. И. Ходоровский

Резюме. В работе установлено, что перестройка гормональной регуляции водно-сольового обмена в ответ на острую изоосмолярную гипогидратацию направлена на задержку в организме воды и ионов натрия на фоне увеличения интенсивности вазоспастического регуляторного сигнала, что характеризуется увеличением содержания в крови ангиотензина II, антидиуретического гормона и уменьшением концентрации α -предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Концентрация в крови α -ПНП выявляет отрицательную корреляционную взаимосвязь с параметрами функциональной активности тромбоцитов. Основным фактором, способствующим активации тромбоцитов в условиях острой изоосмолярной гипогидратации, является ангиотензин II, действие которого модулируется противоположными эффектами α -ПНП.

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

REGULATING CHANGES OF HEMOSTASIS AND WATER-SALT METABOLISM WITH A VOLUME DECREASE OF CIRCULATING BLOOD

V. I. Shvets, S. I. Anokhina, N. V. Shvets, G. I. Khodorovsky

Abstract. It has been established in the paper that a change of the hormonal regulation of the water-salt metabolism in response to acute isoosmolarity hypohydration is directed at retaining the body's water and sodium ions with an underlying increase of the intensity of the vasospastic regulatory signal that is characterized by an increase of the blood angiotensin II content, antydiuretic hormone and concentration decrease of α -atrial natriuretic peptide (α -NUP). α -NUP blood concentration reveals a negative correlation interdependence with the parameters of thrombocytic functional activity. The major factor, promoting an activity of thrombocytes under conditions of acute isoosmolarity hypohydration, is angiotensin II, whose activity is modulated by α -NUP contrary effects.

Key words: isoosmic, hypo- and hyperhydration, hormones.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №2 (32). - P.119-121.

Надійшла до редакції 25.05.2010

Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий

© В. І. Швеи, С. І. Анохіна, Н. В. Швеи, Г. І. Ходоровський, 2010