

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПАРАМЕТРІВ ПЛАЗМОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ ПРИ ІЗООСМОЛЯРНІЙ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

В.І. Швець, д-р мед. наук, професор;

В.Я. Трутяк; Н.В. Швець;

В.А. Дорошко, канд. мед. наук, доцент,

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Встановлено, що ізоосмолярна гіпергідратація зменшує концентрацію в крові ангіотензину II на 35,6%, знижує рівень антидіуретичного гормону в 2,7 рази та підвищує плазмову концентрацію α -передсердного натрійуретичного пептиду на 27,1%. Зміни фібринолітичної системи крові характеризуються дворазовим збільшенням інтенсивності неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу на 32,2%. В умовах ізоосмолярної гіпергідратації зникає характерний для контролю негативний кореляційний зв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і активністю антиплазмінів та виявляються позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу, а також позитивна взаємозалежність високої сили між сумарною і ферментативною фібринолітичною активністю плазми крові.

Ключові слова: ізоосмолярна гіпергідратація, гормони, гемостаз.

Установлено, что изоосмолярная гипергидратация уменьшает концентрацию в крови ангиотензина II на 35,6%, снижает уровень антидиуретического гормона в 2,7 раза и повышает плазменную концентрацию α -предсердного натрийуретического пептида на 27,1%. Изменения фибринолитической системы крови характеризуются двукратным увеличением интенсивности неферментативного фибринолиза на фоне угнетения Хагеманзависимого лизиса фибрина на 32,2%. В условиях изоосмолярной гипергидратации исчезает характерная для контроля негативная корреляционная связь между содержанием в крови ангиотензина II и активностью антиплазминов и появляются позитивная корреляция между уровнем в крови антидиуретического гормона и интенсивностью Хагеманзависимого фибринолиза, а также позитивная взаимозависимость высокой силы между суммарной и ферментативной фибринолитической активностью плазмы крови.

Ключевые слова: изоосмолярная гипергидратация, гормоны, гемостаз.

ВСТУП

Сучасні літературні дані свідчать про взаємозв'язок між системами підтримки водно-сольового гомостазу і регуляції агрегатного стану крові. Зокрема показано, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і збільшує в'язкість крові [7]. Водночас встановлено, що при збільшенні гематокриту еластичність згустка крові знижується, а здатність до деформації підвищується [12]. Показано, що синтетичний аналог лізін-вазопресину реместин викликає дозозалежне підсилення як прокоагулянтної, так і фібринолітичної активності крові, а також підвищує активність тканинного активатора плазміногена [4].

Проблема регуляції агрегатного стану крові традиційно перебуває в центрі уваги багатьох дослідників, що пов'язано з важливістю порушень гемостазу не тільки при патології крові, але й при різноманітних захворюваннях внутрішніх органів. Останніми роками уточнені механізми тромбоцитарно-судинного гемостазу [8], роль фактора фон Вілебранда в експансії тромбоцитарного тромбу [14], з'ясовані механізми експресії гена інгібітора-1 активатора плазміногена [15], сформовані нові погляди на молекулярні механізми згортання крові і фібринолізу [5,10], розвинуто уявлення про функціональну систему гемостазу [1], з'являються окремі повідомлення про спряженість систем регуляції водно-сольового обміну і згортання крові [11]. Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами об'єму циркулюючої крові та її фібринолітичним потенціалом, залишаються нез'ясованими. Особливо це стосується питання спряженості процесів регуляції водно-сольового обміну і фібринолізу в умовах змін параметрів об'ємного гомостазу.

ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

Метою нашого дослідження було визначення взаємозв'язків між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну і параметрами плазмового фібринолізу при гострій ізоосмолярній гіпергідратації.

Дослідження виконано на 30 самцях білих щурів. Збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) у щурів дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом введення в яремну вену 0,9% розчину натрію хлориду кількістю 2% від маси тіла (ізоосмолярна гіпергідратація) [3]. Тваринам контрольної групи проводили ті самі етапи операції, але розчин натрію хлориду не вводили. Через 30 хв. у всіх щурів кров збирали з черевної аорти силіконовим шприцом під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла), стабілізували цитратом натрію та послідовно центрифугували при 1000 і 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).

Визначення сумарного, ферментативного і неферментативного 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 [6]. Хагеманзалежний фібриноліз, активність антиплазмінів і концентрацію в крові розчинних комплексів фібрин-мономера визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd" (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t -критерію Стьюдента [2].

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати дослідження, наведені у таблиці 1, свідчать, що у тварин з ізоосмолярною гіпергідратацією концентрація в крові ангіотензину II зменшувалася на 35,6%, рівень антидіуретичного гормону знижувався у 2,7 рази, тоді як концентрація в плазмі крові α -передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищувалася на 27,1%. Отже, в умовах ізоосмолярної гіпергідратації перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну спрямована в першу чергу на виведення з організму надлишку води.

Таблиця 1 - Зміни показників гормональної регуляції водно-сольового обміну і гемостазу у щурів зі збільшенням об'єму циркулюючої крові ($x \pm Sx$)

| Показник, що вивчався | Контроль, $n=15$ | Збільшення ОЦК, $n=15$ |
|---|---------------------|------------------------------|
| Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл | 17,51 \pm 1,91 | 11,28 \pm 0,86, P<0,01 |
| Концентрація в крові вазопресину, пг/мл | 3,43 \pm 0,38 | 1,26 \pm 0,10, P<0,001 |
| Концентрація в крові передсердного натрійуретичного гормону, пг/мл | 111,80 \pm 6,39 | 142,10 \pm 9,69, P<0,02 |
| Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год | 2,35 \pm 0,16 | 2,77 \pm 0,17, P>0,08 |
| Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год | 0,42 \pm 0,04 | 0,85 \pm 0,08, P<0,001 |
| Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год | 1,93 \pm 0,16 | 1,92 \pm 0,16, P>0,9 |
| Хагеманзалежний фібриноліз, хв | 17,40 \pm 0,70 | 11,80 \pm 0,83, P<0,001 |
| Активність антиплазмінів, % | 105,50 \pm 3,13 | 106,00 \pm 5,28, P>0,9 |
| Концентрація в крові розчинних комплексів фібрин-мономера, мкг/мл | 0 | 0 |

Примітки:
1. P – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю.
2. n - число спостережень

Достовірних змін показників сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові у щурів дослідної групи не спостерігалось, проте інтенсивність неферментативного фібринолізу збільшувалася вдвічі. Крім того, відбувалося пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу, інтенсивність якого була на 32,2% меншою за контроль. Показники активності антиплазмінів і концентрації в крові розчинних комплексів фібрин-мономера не змінювалися.

Кореляційний аналіз у контрольній групі тварин виявив від'ємний взаємозв'язок між показниками гормональної регуляції водно-сольового обміну і параметрами плазмового фібринолізу – вміст у крові ангіотензину II негативно корелював з активністю антиплазмінів ($y = -0,962 + 122,4x$; $r = -0,586$, $p < 0,05$; $n = 15$).

У щурів дослідної групи виявлялися позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу ($y = 4,712 + 5,873x$; $r = 0,553$, $p < 0,05$; $n = 15$), а також позитивна взаємозалежність високої сили між сумарною і ферментативною фібринолітичною активністю плазми крові ($y = 0,868 - 0,4868x$; $r = 0,891$, $p < 0,001$; $n = 15$).

Виявлена нами позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу узгоджується з даними літератури. Зокрема, Голубева М.Г. і Григор'єва М.Є. [4], вивчаючи на щурах вплив на систему регуляції агрегатного стану крові реместину (синтетичний аналог лізин-вазопресину), показали, що у дозах 4, 10 та 50 мкг/кг пептид викликав дозозалежне підвищення фібринолітичної активності крові. При зіставленні впливу реместину та лізин-вазопресину на фібриноліз

автори виявили більш виражену і тривалішу дію природного гормону.

Відсутність достовірних змін сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові в умовах збільшення об'єму циркулюючої крові може бути обумовлено зменшенням плазматичних концентрацій як вазопресину, так і ангіотензину II, які, як відомо, суттєво впливають на інтенсивність ензиматичного лізису фібрину [9, 13], що має певний біологічний сенс, оскільки в умовах об'ємного перевантаження судинного русла потенціал гемокоагуляції повинен бути підвищеним для ефективного запобігання потенційній кровотечі. Відтак потреба в активації ферментативного фібринолізу відсутня.

ВИСНОВКИ

1. Ізоосмолярна гіпергідратація зменшує концентрацію в крові ангіотензину II на 35,6%, знижує рівень антидіуретичного гормону в 2,7 рази та підвищує плазматичну концентрацію α -передсердного натрійуретичного пептиду на 27,1%, що створює регуляторний гормональний потенціал, спрямований на виведення з організму надлишку води та іонів натрію.

2. При ізоосмолярній гіпергідратації зміни фібринолітичної системи крові характеризуються дворазовим збільшенням інтенсивності неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу на 32,2%.

3. В умовах ізоосмолярної гіпергідратації зникає характерний для контролю негативний кореляційний зв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і активністю антиплазмінів та виявляються позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу, а також позитивна взаємозалежність високої сили між сумарною і ферментативною фібринолітичною активністю плазми крові.

1. SUMMARY

2. HORMONAL REGULATION OF A WATER-SALT EXCHANGE AND PARAMETERS OF THE PLASMA FIBRINOLYSES AFTER ISOOSMIC HYPERHYDRATION.

V.I. Shvets, V.Ya. Trutyak, N.V. Shvets, V.A. Doroshko, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

It is found, that the isoosmotic hyperhydration reduces the concentration in blood of angiotensin II to 35,6 %, and the isoosmotic level of antidiuretic hormone by 2,7 times and at same time raised the plasma concentration of α -atrium natriuretic peptide to 27,1 %. The changes of fibrinolytic systems of blood were characterized by the twice increase in intensity of nonenzyme fibrinolyses on a background of oppression of Hagemandependable lyses fibrin to 32,2 %. In conditions the isoosmotic hyperhydrations there was the negative correlation between the blood content in of angiotensin II and the antyplasmin and the positive correlation between the blood level of antydiuretic hormone and intensity of Hagemandependable fibrinolyses and between total and enzyme fibrinolytic activity.

Key words: *isoosmic hyperhydration, hormones, hemostasis.*

1. СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абакумова Ю.В. Функциональная система гемостаза: диагностика и клиническое значение / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Клинические и теоретические аспекты тромбоза: материалы «Круглого стола». – Саратов, 2001. – С.12-15.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. 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. журн. – 1985. – Т. 31, № 6. – С.667-673.
4. 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.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань: Фэн, 2000. – 367 с.
6. 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 / Одеський мед. ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с.
7. Малачилаева Х.М. Морфофункциональный анализ микроциркуляции крови при дегидратации и коррекции перфтораном: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2000. – 20 с.
8. Шутикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С. Шутикова. – СПб: Изд-во ГМУ, 2002. – 22 с.
9. Role of angiotensin AT₁ receptor in rat aortic and cardiac PAI-1 gene expression / Chen Hong-Chi, Julie L. Bouchi, Alexandra S. Perez et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 10. – P.2297-2302.
10. Systeme fibrinolytique, metalloproteases et pathologie vasculaire / G. Nalbone, M.-Ch. Alessi, I. Juhan-Vague // M/S: Med. Sci. – 2001. – Vol. 17, № 2. – P.170-176.
11. Angiotensin-converting enzyme inhibitors downregulate tissue factor synthesis in monocytes / E.S.A. Napoleone, M. Camera, E. Tremoli et al. // Circ. Res. – 2000. – Vol.86, № 2. – P.139-143.
12. 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.
13. Effect of valsartan on angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 biosynthesis in arterial smooth muscle cells / L. Sironi, A.M. Calvio, L. Arnnaboli et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P.961-966.
14. Sugimoto M. Shear-dependent function of adhesive proteins in platelet thrombus formation under flow / M. Sugimoto // Platelets. – 2001. – Vol. 12, № 3. – P.178-179.
15. Critical roles of Rho kinase and Mek/Erk pathways for angiotensin li-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression / Takeda Kotaro, Ishiki Toshihiro, Tokunou Tomotake et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P.721.

Надійшла до редакції 19 жовтня 2010 р.