

УДК 616-611.7:616-002.9

*В.І.Швець, Р.І.Янчій, С.І.Анохіна, Н.В.Швець, О.В.Кузнєцова***ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗМІН ПАРАМЕТРІВ ГЕМОСТАЗУ І РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ ПРИ ІЗООСМОЛЯРНІЙ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ**Кафедра фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата (зав. – проф. С.С.Ткачук)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що в умовах ізоосмолярної гіпергідратації концентрація в крові ангіотензину II зменшується, рівень антидіуретичного гормону знижується, тоді як підвищується плазмова концентрація  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду. Останній виявляє потужну негативну взаємозалежність із показ-

никами функціональної активності тромбоцитів, тимчасом як концентрація антидіуретичного гормону позитивно корелює з відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації.

**Ключові слова:** ізоосмолярна гіпергідратація, гормони, гемостаз.

**Вступ.** Проблема регуляції агрегатного стану крові традиційно знаходиться 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 [5], роль чинника фон Вілебранда в експансії тромбоцитарного тромбу [12], з'ясовані механізми експресії гена інгібітору-1 активатора плазміногена [13], сформовані нові погляди на молекулярні механізми згортання крові і фібринолізу [2, 9], розвинуто уявлення про функціональну систему гемостазу [1], з'являються окремі повідомлення про спряженість систем регуляції водно-сольового обміну і згортання крові [10]. Проте останній аспект проблеми взаємодії системи регуляції агрегатного стану крові з іншими функціональними системами організму вивчений недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити спряженість процесів регуляції водно-сольового обміну і гемокоагуляції в умовах змін параметрів об'ємного гемоостазу.

**Матеріал і методи.** 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 уведення в яремну вену 0,9% розчину натрію хлориду в кількості 2% від маси тіла. Тваринам контрольної групи проводили ті ж етапи операції, але розчин натрію хлориду в яремну вену 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, 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 у плазмі крові ангіотензину II (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія), вазопресину (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія) і  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду (Alpha Rat Atrial Natriuretic Polipeptide, Peninsula Lab. Inc., США). Стан тромбоцитарної ланки первинного гемостазу аналізували за відсотком адгезив-

них тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації. Коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastинний час) досліджували за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна). Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента.

Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані результати наведені в таблиці. 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  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищувалася на 27,1 %. Отже, в умовах ізоосмолярної гіпергідратації перебудова гормональної регуляції водно-сольового обміну спрямована на виведення з організму надлишку води та іонів натрію.

Кількість тромбоцитів у тварин дослідної групи зменшувалася на 20,1%, відсоток адгезивних тромбоцитів – на 30,2 %, однак індекс спонтанної агрегації тромбоцитів достовірних змін не зазнавав. Аналіз часових параметрів, які характеризують вторинний гемостаз, показав, що час рекальцифікації плазми крові у щурів дослідної групи зменшувався на 21,8 %, активований парціальний тромбoplastинний час – на 14,7 %, протромбіновий час – на 26,6 %, тромбіновий час – на 32,1 %. Таким чином, не зважаючи 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.

Кореляційний аналіз у щурів контрольної групи виявив позитивний взаємозв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і часом рекальцифікації

Таблиця

**Зміни показників гормональної регуляції водно-солевого обміну і гемостазу у щурів зі збільшенням об'єму циркулюючої крові ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

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

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

( $y=0,7375+62,8x$ ;  $r=0,595$ ,  $p<0,02$ ;  $n=15$ ), 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 ( $y=0,1521+7,441x$ ;  $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ;  $n=15$ ) та тромбіновим часом ( $y=0,247-6,912x$ ;  $r=0,731$ ,  $p<0,01$ ;  $n=15$ ).

У тварин дослідної групи вміст у крові ангіотензину II негативно корелював з концентрацією  $\alpha$ -ПНП ( $y=-7,866+210,8x$ ;  $r=-0,695$ ,  $p<0,01$ ;  $n=15$ ) та мав позитивні взаємозв'язки з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y=0,1336+0,7102x$ ;  $r=0,709$ ,  $p<0,01$ ;  $n=15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y=1,672+4,599x$ ;  $r=0,730$ ,  $p<0,01$ ;  $n=15$ ). Рівень у плазмі крові антидіуретичного гормону також мав позитивні кореляції з відсотком адгезивних тромбоцитів ( $y=0,9204+1,059x$ ;  $r=0,552$ ,  $p<0,05$ ;  $n=15$ ) та індексом їх спонтанної агрегації ( $y=10,38+10,39x$ ;  $r=0,513$ ,  $p=0,05$ ;  $n=15$ ), однак менші за силою кореляційного зв'язку. Плазмова концентрація  $\alpha$ -ПНП, навпаки, виявляла потужну негативну взаємозалежність із досліджуваними параметрами функціональної активності тромбоцитарної ланки первинного гемостазу (відповідно:  $y=-0,01614+4,188x$ ;  $r=-0,969$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$  та  $y=-0,199+47,74x$ ;  $r=-0,984$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ). Серед внутрішньосистемних кореляцій слід відмити наявність природних позитивних зв'язків між часом рекальцифікації і активованим тромбопластиновим часом ( $y=0,2445+12,83x$ ;  $r=0,602$ ,  $p<0,02$ ;  $n=15$ ) та між відсотком адгезивних тромбоцитів й індексом їх спонтанної агрегації ( $y=11,92-2,971x$ ;  $r=0,982$ ,  $p<0,001$ ;  $n=15$ ).

Таким чином, при ізоосмолярній гіпергідратації в крові суттєво підвищується рівень  $\alpha$ -ПНП, який здатний пригнічувати активність ренін-ангіотензинової системи та моделювати секрецію вазопресину не тільки в еферентному ланцозі системи осморегуляції, але й в аферентному і центральному ланцозі рефлекторної дуги [3]. 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 [4]. При внутрішньовенній інфузії людині фізіологічного розчину показники активності реніну в плазмі крові та екскреція альдостерону із сечею також значно знижуються [6].

Дані літератури стосовно впливу ізоосмолярної гіпергідратації на гемостаз є досить суперечливими. Li Yong et al. [8] 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. [11] розведення крові кроликів *in vitro* пригнічувало гемостатичні функції, тоді як аналогічний ступінь гемодилуції *in vivo* достовірних змін тромбоеластографічних показників не викликав. Водночас Iselin B.M. et al. [7] показали, що покрокове зниження гематокриту від 40 до 10 % скорочує час реакції і час згортання та підвищує максима-

льну 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 ізоосмолярної гіпергідратації концентрація в крові ангіотензину II зменшується на 35,6 %, рівень антидіуретичного гормону знижується у 2,7 раза, тоді як концентрація в плазмі крові  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищується на 27,1 %, що створює регуляторний потенціал, спрямований на виведення з організму надлишку води та іонів натрію.

2. При збільшенні ОЦК кількість тромбоцитів знижується, зменшується відсоток адгезивних тромбоцитів, що відбувається на тлі хронометричної гіперкоагуляції, яка зумовлена прискоренням утворення протромбіназного комплексу як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмами тромбіногенезу та супроводжується інтенсифікацією фібриногенезу.

3. При ізоосмолярній гіпергідратації зникають характерні для контролю позитивні кореляції ангіотензину II із часом рекальцифікації і протромбіновим часом та з'являється негативний взаємозв'язок з рівнем у крові  $\alpha$ -ПНП, який виявляє потужну негативну взаємозалежність із показниками функціональної активності тромбоцитів, тоді як концентрація антидіуретичного гормону позитивно корелює з відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації.

**Перспективи подальших досліджень.** Важливим у перспективі є подальше вивчення механізмів взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-солевого обміну.

### Література

1. Абакумова Ю.В. Функциональная система гемостаза: диагностика и клиническое значение / Ю.В.Абакумова, Н.А.Ардамацкий // Клинические и теоретические аспекты тромбоза: Материалы «Круглого стола». – Саратов, 2001. – С. 12-15.

2. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М.Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 367 с.
3. 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.
4. Носков В.Б. Механизмы волноморегуляции при действии факторов космического полета / В.Б.Носков // Авиакосм. и экол. мед. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 3-8.
5. Шутикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз / А.С.Шутикова. – СПб: Изд-во ГМУ, 2002. – 22 с.
6. Volume-induced natriuresis in healthy women: Renal metabolism of prostacyclin and thromboxane, and physiological role of prostanoids / G.C.Agnoli, R.Borgatti, M.Cacciari [et al.] // Prostagland., Leukothrienes, Essent. Fatty Acids. – 2001. – Vol. 64, № 2. – P. 95-103.
7. Isolated reduction of haematocrit does not compromise in vitro blood coagulation / B.M.Iselin, P.F.X.Willimann, M.Casutt [et al.] // Brit. J. Anaesth. – 2001. – Vol. 87, № 2. – P. 246-249.
8. Shoudu yike daxue xuebao / Li Yong, Zhang Tong, Wang Baoguo [et al.] // J. Cap. Univ. Med. Sci. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 165-168.
9. Nalbone G. Systeme fibrinolyque, metalloproteases et pathologie vasculaire / G.Nalbone, M.-Ch.Alessi, I.Juhan-Vague // Med. Sci. – 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 170-176.
10. Angiotensin-converting enzyme inhibitors down-regulate tissue factor synthesis in monocytes / E.S.A.Napoleone, M.Camera, E. Tremoli [et al.] // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86, № 2. – P. 139-143.
11. Nielsen V.G. Extreme hemodilution in rabbits: An in vitro and in vivo thrombelastographic analysis / V.G.Nielsen, M.S.Baird // Anesth. Analg. – 2000. – Vol. 90, № 3. – P. 541-545.
12. Sugimoto M. Shear-dependent function of adhesive proteins in platelet thrombus formation under flow / M.Sugimoto // Platelets. – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 178-179.
13. Critical roles of Rho kinase and Mek/Erk pathways for angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 gene expression / Takeda Kotaro, Ishiki Toshihiro, Tokunou Tomotake [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 721.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА И РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ИЗООСМОЛЯРНОЙ ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

*В.И.Швец, Р.И.Янчий, С.И.Анохина, Н.В.Швец, О.В.Кузнецова*

**Резюме.** Установлено, что в условиях изоосмолярной гипергидратации увеличивается содержание в крови ангиотензина II, антидиуретического гормона и уменьшается концентрация  $\alpha$ -предсердного натрийуретического пептида. Последний проявляет мощную негативную взаимозависимость с показателями функциональной активности тромбоцитов, тогда как концентрация антидиуретического гормона позитивно коррелирует с процентом адгезивных тромбоцитов и индексом их спонтанной агрегации.

**Ключевые слова:** изоосмолярная гипергидратация, гормоны, гемостаз.

**AN INTERRELATION OF CHANGES OF THE PARAMETERS OF HEMOSTASIS  
AND A REGULATION OF WATER-SALT BALANCE IN CASE  
OF ISOOSMOLAR HYPERHYDRATION**

*V.I.Shvets', R.I.Yanchii, S.I.Anokhina, N.V.Shvets, O.V.Kuznetsova*

**Abstract.** It has been found, that in case of isoosmolar hyperhydration the blood content of angiotensin II and the level of antidiuretic hormone decrease, whereas the concentration of  $\alpha$ -atrial natriuretic peptide increases. The latter manifests a powerful negative correlation with the parameters of the functional activity of thrombocytes, whereas the concentration of antidiuretic hormone correlates positively with the percentage of adhesive thrombocytes and the index of their spontaneous aggregation.

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

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 1 (57). – P. 155-158

Надійшла до редакції 5.10.2010 року

---

© В.І.Швець, Р.І.Янчій, С.І.Анохіна, Н.В.Швець, О.В.Кузнєцова, 2011

**Науково-практична конференція**

**“Невідкладні стани  
в кардіології”**

**2-3 червня 2011 року  
м. Київ**

Адреса оргкомітету:

Всеукраїнська громадська організація “Асоціація кардіологів  
України”

вул. Народного ополчення, 5

м. Київ, 03680

тел. (044) 275-66-22, тел./факс 275-42-09