

УДК 616- 005.1- 08: 616-008.92

Р. І. Янчій
Б. В. Джуран*
В. І. Швець
В. А. Дорошко

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця,
 АНУ, м. Київ

* - Київська міська клінічна лікарня №6

ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПАРАМЕТРІВ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ ІЗООСМОЛЯРНІЙ ГІПО- І ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ

Ключові слова: ізоосмолярна гіпергідратація, гормони, гемостаз.

Резюме. Встановлено, що ізоосмолярна гіпергідратація зменшує концентрацію в крові ангіотензину II на 35,6%, знижує рівень антидіуретичного гормону в 2,7 раз 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 виявляється 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.

Вступ

Сучасні дані літератури свідчать про взаємозв'язок між системами підтримки водно-сольового гомеостазу і регуляції агрегатного стану крові. Зокрема показано, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові, підвищує гематокрит і збільшує в'язкість крові [5]. Побудована математична модель активації згортання крові в судинах перемінного перетину, що якісно характеризує процеси активації тромбоутворення, які розвиваються внаслідок порушень гемодинаміки. Встановлено, що гемодинамічні умови, поряд з відомими факторами згортання, впливають на величину порогової активації внутрішньосудинного згортання крові.

Показано, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові. З іншого боку, при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здібність до деформації підвищується [9]. Водночас встановлено, що синтетичний аналог лизин-вазопресину реместин викликає дозозалежне підсилення як прокоагулянтної, так і фібринолітичної активності крові, а також підвищує активність тканинного активатора плазміногену [3]. Останніми роками уточнені механізми тромбоцитарно-судинного гемостазу [6], роль фактора фон Віллебранда в експансії тромбоци-

тарного тромбу, з'ясовані механізми експресії гена інгібітора-1 активатора плазміногену, сформовані нові погляди на молекулярні механізми згортання крові і фібринолізу [4,10], розвинуто уявлення про функціональну систему гемостазу [1], з'являються окремі повідомлення про спряженість систем регуляції водно-сольового обміну і згортання крові. 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 гомеостазу.

Мета дослідження

Встановити особливості взаємозв'язків між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну і параметрами плазмового фібринолізу при гострому зменшенні та збільшенні об'єму циркулюючої крові.

Матеріал і методи

Моделювання ізоосмолярної гіпо- та гіпергідратації виконано на 30 самцях білих щурів. Зменшення ОЦК у 15 щурів першої дослідної групи здійснювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла) шляхом забору крові з яремної вени

у кількості 2% від маси тіла (ізоосмолярна гіпогідратація). Збільшення об'єму циркулюючої крові у 15 щурів другої дослідної групи досягали шляхом введення в яремну вену 0,9%-го розчину натрію хлориду в кількості 2% від маси тіла (ізоосмолярна гіпергідратація) [2]. Тваринам контрольної групи (15 щурів) проводили ті самі етапи операції, але кров з яремної вени не забирали і 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, 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, вазопресину і α -передсердного натрійуретичного пептиду (Buhlmann Lab. AG., Швейцарія (α -ПНП)) (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. Хагеманзалежний фібриноліз, активність антиплазмінів і концентрацію в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" із визначенням t -критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Як свідчать дані, що наведені в таблиці, при зменшенні ОЦК плазмова концентрація ангіотензину II збільшувалась у 4,5 раз, рівень антидіуретичного гормону зростав у 2,2 раз, тоді як вміст у крові α -ПНП, навпаки, зменшувався в 2,6 раз. Зміни фібринолітичного потенціалу крові характеризувались більш ніж дворазовим підвищенням сумарної фібринолітичної активності, причому виключно за рахунок інтенсифікації ферментативного фібринолізу, оскільки неферментативна фібринолітична активність залишалася сталою.

Хагеманзалежний фібриноліз вірогідних змін також не зазнавав. Крім того, на 22,4% збільшувалась активність антиплазмінів, а в крові з'явилися розчинні комплекси фібрин-мономеру.

У тварин з ізоосмолярною гіпергідратацією концентрація в крові ангіотензину II зменшувалась на 35,6%, рівень антидіуретичного гормону знижувався у 2,7 раз, тоді як концентрація в плазмі крові α -передсердного натрійуретичного пептиду, навпаки, підвищувалась на 27,1%. Вірогідних змін показників сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові в щурів дослідної групи не спостерігалось, проте інтенсивність неферментативного фібринолізу збільшувалась 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-мономеру не змінювались.

Кореляційний аналіз у контрольній групі тварин виявив лише один взаємозв'язок між показниками гормональної регуляції водно-сольового обміну і параметрами плазмового фібринолізу – вміст у крові ангіотензину II негативно корелював з активністю антиплазмінів ($y = -0,962 + 122,4x$; $r = -0,586$, $p < 0,05$; $n = 15$). Серед внутрішньосистемних кореляцій вірогідними виявилися від'ємні зв'язки протромбінового часу з ферментативною фібринолітичною активністю ($y = -0,1252 + 4,303x$; $r = -0,522$, $p < 0,05$; $n = 15$) та активністю антиплазмінів ($y = -2,649 + 155,8x$; $r = -0,559$, $p < 0,05$; $n = 15$).

Значно більша кількість вірогідних регресійних залежностей була виявлена в групі щурів зі зменшенням ОЦК. У тварин дослідної групи рівень ангіотензину II негативно корелював зі вмістом у крові α -ПНП ($y = -0,4297 + 76,46x$; $r = -0,779$, $p < 0,001$; $n = 15$) та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу ($y = -0,0529 + 22,79x$; $r = -0,545$, $p < 0,05$; $n = 15$). Плазмова концентрація АДГ була позитивно і жорстко взаємозв'язана з трьома параметрами фібринолізу: сумарною фібринолітичною активністю ($y = 0,3047 + 2,807x$; $r = 0,972$, $p < 0,001$; $n = 15$), ферментативним фібринолізом ($y = 0,3155 + 2,177x$; $r = 0,986$, $p < 0,001$; $n = 15$) і активністю антиплазмінів ($y = 5,59 + 86,34x$; $r = 0,926$, $p < 0,001$; $n = 15$). Вміст у плазмі крові \pm -ПНП виявляв негативну взаємозалежність з неферментативною фібринолітичною активністю ($y = -0,009828 + 0,9716x$; $r = -0,736$, $p < 0,01$; $n = 15$). У межах фібринолітичної системи визначалися позитивні кореляції сумарної фібринолітичної активності і ферментативного фібринолізу ($y = 0,9998 - 0,05632x$; $r = 0,980$, $p < 0,001$; $n = 15$), сумарної фібринолітичної активності і активності анти-

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

Показники, що вивчалися	Контроль n=15	Зменшення ОЦК n=15	Збільшення ОЦК n=15
Концентрація в крові ангіотензину II, пг/мл	17,51±1,91	78,10±7,13 P<0,001	11,28±0,86 P<0,01 P1<0,001
Концентрація в крові вазопресину, пг/мл	3,43±0,38	7,44±0,82 P<0,001	1,26±0,10 P<0,001 P1<0,001
Концентрація в крові перед-сердного натрійуретичного гормону, пг/мл	111,80±6,39	42,90±3,93 P<0,001	142,10±9,69 P<0,02 P1<0,001
Сумарна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год.	2,35±0,16	5,08±0,26 P<0,001	2,77±0,17 p>0,08 P1<0,001
Неферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год.	0,42±0,04	0,55±0,05 P>0,05	0,85±0,08 P<0,001 P1<0,01
Ферментативна фібринолітична активність, мкг азофібрину/1 мл за 1 год.	1,93±0,16	4,53±0,26 P<0,001	1,92±0,16 P>0,9 P1<0,001
Хагеманзалежний фібриноліз, хв.	17,40±0,70	18,47±0,72 P>0,2	11,80±0,83 P<0,001 P1<0,001
Активність антиплазмінів, %	105,50±3,13	127,90±4,97 P<0,001	106,00±5,28 P>0,9 P1<0,01
Концентрація в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру, мкг/мл	0	0,29±0,03	0

Примітка. P – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; P1 – ступінь вірогідності різниць показників у тварин зі зменшенням та збільшенням об'єму циркулюючої крові; n – число спостережень

плазмінів ($y = 17,22 + 40,54x$; $r = 0,895$, $p < 0,001$; $n = 15$), а також інтенсивності enzymатичного лізису фібрину і активності антиплазмінів ($y = 17,31 + 49,60x$; $r = 0,918$, $p < 0,001$; $n = 15$). Із неферментативною фібринолітичною активністю позитивні кореляційні взаємозв'язки мали показники відсотку адгезивних тромбоцитів ($y = 0,03225 + 0,2982x$; $r = 0,676$, $p < 0,01$; $n = 15$) та індексу їх спонтанної агрегації ($y = 0,01228 - 0,04412x$; $r = 0,748$, $p < 0,01$; $n = 15$).

У щурів зі збільшенням ОЦК виявлялася 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 ($y = 0,868 - 0,4868x$; $r = 0,891$, $p < 0,001$; $n = 15$). Час рекальцифікації позитивно корелював із неферментативною фібринолітичною активністю

($y = 0,01506 - 0,03807x$; $r = 0,641$, $p < 0,01$; $n = 15$) та Хагеманзалежним фібринолізом ($y = 0,1618 + 2,224x$; $r = 0,649$, $p < 0,01$; $n = 15$). Останній у свою чергу виявляв позитивну взаємозалежність з активованим парціальним тромбoplastиновим часом ($y = 0,604 - 4,692x$; $r = 0,984$, $p < 0,001$; $n = 15$) і протромбіновим часом ($y = 0,6352 - 1,48x$; $r = 0,871$, $p < 0,001$; $n = 15$), а кількість тромбоцитів прямо корелювала з активністю антиплазмінів ($y = 0,2488 - 2,942x$; $r = 0,727$, $p < 0,01$; $n = 15$).

Таким чином, порівнюючи силу кореляційних зв'язків, слід вважати, що основним чинником, який в умовах зменшення ОЦК стимулює фібринолітичні процеси, є антидіуретичний гормон. Це припущення узгоджується з даними літератури. Зокрема, дослідження впливу реместину (синтетичний аналог лізин-вазопресину) на систему регуляції агрегатного стану крові показали дозозалежне підвищення фібринолітичної активності

крові [3]. Отже, виявлена нами у щурів із гіпергідратацією позитивна кореляція між рівнем у крові антидіуретичного гормону та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу також узгоджується з даними літератури.

Стосовно негативного зв'язку плазмової концентрації ангіотензину II з інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу показано, що внутрішньовенна інфузія ангіотензину II щурам Спрег-Дулі підвищує експресію мРНК інгібітора-1 активатора плазміногена в аорті та серці відповідно в 17 і 9 разів, що блокується антагоністом АТ₁-рецепторів кандесартаном [7]. Крім того, валсартан (антагоніст ангіотензину II) ефективно пригнічує біосинтез і секрецію інгібітора-1 активатора плазміногену, які були індуковані ангіотензином II у гладком'язевих клітинах артерій щурів і людини [10].

Відсутність вірогідних змін сумарної і ферментативної фібринолітичної активності плазми крові в умовах збільшення об'єму циркулюючої крові може бути обумовлена зменшенням плазмових концентрацій як вазопресину, так і ангіотензину II, які, як відомо, суттєво впливають на інтенсивність ензиматичного лізису фібрину [7, 10], 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. При зменшенні у щурів об'єму циркулюючої крові вміст у крові ангіотензину II зростає майже у 5 разів, рівень антидіуретичного гормону – більш ніж у 2 рази, що відбувається на тлі триразового зниження вмісту в крові α -ПНП. Ізоосмолярна гіпергідратація, навпаки, зменшує концентрацію в крові ангіотензину II на 35,6%, знижує рівень антидіуретичного гормону в 2,7 разу та підвищує плазмову концентрацію α -ПНП на 27,1%.

2. Зміни фібринолітичного потенціалу крові у щурів зі зменшеним об'єму циркулюючої крові характеризуються більш ніж дворазовим підвищенням сумарної фібринолітичної активності, причому виключно за рахунок інтенсифікації ферментативного фібринолізу, що супроводжується підвищенням активності антиплазмінів і появою в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру. При ізоосмолярній гіпергідратації спостерігається збільшення інтенсивності неферментативного фібринолізу на тлі пригнічення Хагеманзалежного фібринолізу на 32,2%.

3. В умовах зниження об'єму циркулюючої крові рівень ангіотензину II негативно корелює зі вмістом у крові α -ПНП та інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу, тоді як плазмова концентрація АДГ позитивно і жорстко взаємозв'язана з сумарною фібринолітичною активністю, ферментативним фібринолізом і активністю антиплазмінів. При ізоосмолярній гіпергідратації зникає характерний для контролю негативний кореляційний зв'язок між вмістом у крові ангіотензину II і активністю антиплазмінів та виявляється 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.

Перспективи подальших досліджень

Полягають в подальшому поглибленому вивченні механізмів взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну.

Література. 1. *Абакумова Ю.В.* Функциональная система гемостаза: диагностика и клиническое значение/ Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы «Круглого стола». – Саратов, 2001. – С.12-15. 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. журн. – 1985. – Т. 31, № 6. – С.667-673. 3. *Голубева М.Г.* Влияние аналога лизил-вазопрессина реместина на некоторые показатели системы гемостаза у крыс/ М.Г. Голубева, М.Е. Григорьева // Вестник МГУ. – 2002. – № 2. – С. 8-11. 4. *Зубаиров Д.М.* Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования/ Зубаиров Д.М. // – Казань: Фэн, 2000. – 367 с. 5. *Киричук В.Ф.* Жидкое состояние крови и его регуляция/ В.Ф. Киричук // Клинические и теоретические аспекты тромбогенеза: Материалы «Круглого стола», Саратов, 2001. – С. 3. 6. *Шутикова А.С.* Тромбоцитарный гемостаз/ А.С.Шутикова // СПб: Изд-во ГМУ, 2002. – 22 с. 7. *Chen Hong-Chi* Role of angiotensin AT₁ receptor in rat aortic and cardiac PAI-1 gene expression/ Hong-Chi Chen, L.Bouchi Julie, S. Perez Alexandra // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 10. – P.2297-2302. 8. *Nalbone G.* Systeme fibrinolytique, metalloproteases et pathologie vasculaire / G.Nalbone, M.-Ch Alessi., I. Juhau-Vague // M/S: Med. Sci. – 2001. – Vol.17, № 2. – P.170-176. 9. *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. 10. *Sironi L.* Effect of valsartan on angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor-1 biosynthesis in arterial smooth muscle cells/ L.Sironi, A.M. Calvio, L.Arnabodi // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P.961-966.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНУ И ПАРАМЕТРОВ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ИЗООСМОЛЯРНОЙ ГИПО- И ГИПЕРГИДРАТАЦИИ

Р. И. Янчий, Б. В. Джуран, В. И. Швеиц, В. А. Дорошко

Резюме. Установлено, что изоосмолярная гипергидратация уменьшает концентрацию в крови ангиотензина II на 35,6%, снижает уровень АДГ в 2,7 раза и повышает плазменную концентрацию α -ПНП на 27,1%. Изменения фибринолитической системы крови характеризуются двойным уве-

личением интенсивности неферментативного фибринолиза на фоне угнетения Хагеманзависимого фибринолиза (ХЗФ) на 32,2%. В условиях изоосмолярной гипергидратации исчезает характерная для контроля отрицательная корреляционная связь между содержанием в крови ангиотензина II и активностью антиплазминов и выявляется положительная корреляция между уровнем в крови АДГ та интенсивностью ХЗФ, а также прямая взаимозависимость высокой силы между суммарной и ферментативной фибринолитической активностью плазмы крови.

Ключевые слова: изоосмолярная гипергидратация, гормоны, гемостаз.

HORMONAL REGULATION OF WATER – SALT METABOLISM AND THE PARAMETERS OF BLOOD PLASMA FIBRINOLYTIC SYSTEM IN CASE OF ISOOSMOLAR HYPO- AND HYPERHYDRATION

R. I. Yanchi, B. V. Dzhanur, V. I. Shvets, V. A. Doroshko

Abstract. It has been stated that isoosmolar hyperhydration, on the contrary, diminishes the concentration of blood angio-

tensin II by 35.6%, decreases the level of ADH by 2,7 times and elevates the plasma concentration of a ANP by 27,1%. Changes of the fibrinolytic blood are characterized by more than a two-fold increase of nonenzymatic fibrinolysis against a background of inhibited Hageman-dependent fibrinolysis (HDF) by 32,2%. Under the conditions isoosmolar hyperhydration a characteristic negative correlation between the content of blood angiotensin II and the activity of antiplasmins disappears and a positive correlation between the level of blood ADH and the intensity of HDF as well as a direct interdependence of high power between the total and enzymatic activity of blood plasma are revealed.

Key words: isoosmolar hyperhydration, hormone, hemostasis.

The O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of ASA (Kyiv)

City clinical hospital №6 (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2010.- Vol.9, №4 (34).-P.129-133.

Надійшла до редакції 25.10.2010

Рецензент – проф. В. Ф. Мислицький

© Р. І. Янчій, Б. В. Джуран, В. І. Швець, В. А. Дорошко, 2010