

УДК 616-005.1-08:616-008.92

В. І. Швець, Г. І. Ходоровський, В. А. Дорошко, Н. В. Швець

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗА УМОВ ЗМЕНШЕННЯ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ У СИСТЕМАХ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПЛАЗМОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана робота є фрагментом науково-дослідницької теми “Дослідження порушень водно-електролітного обміну, закономірностей центральних стресіндукованих та ішемічних дисфункцій, паренхіматозно-стромального дисбалансу при ушкодженні внутрішніх органів за умов впливу екологічно несприятливих чинників з розробкою шляхів корекції виявлених патологічних змін”, номер держ.реєстрації 0199U004598.

Вступ. Взаємозв'язок між механізмами регуляції агрегатного стану крові і водно-сольового обміну останніми роками знаходиться в центрі уваги багатьох дослідників [5]. Побудована математична модель активації згортання крові в судинах перемінного січення, яка якісно характеризує процеси активації тромбоутворення, що розвиваються внаслідок порушень гемодинаміки. Встановлено, що гемодинамічні умови, поряд з відомими факторами згортання, впливають на величину порогової активації внутрішньосудинного згортання крові [4]. Показано, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові (ОЦК), підвищує гематокрит і в'язкість крові [7]. З іншого боку, при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здібність до деформації підвищується [9]. Водночас встановлено, що синтетичний аналог лізин-вазопресину реместин викликає дозозалежне підсилення як прокоагулянтної, так і фібринолітичної активності крові, а також підвищує активність тканинного активатора плазміногену [3].

Проте механізми, за допомогою яких реалізується зв'язок між змінами об'єму циркулюючої крові та її фібринолітичним потенціалом, залишаються не з'ясованими.

Мета дослідження полягала у встановленні взаємозв'язків між гормональними механізмами регуляції водно-сольового обміну та параметрами плазмового фібринолізу при гострому зменшенні об'єму циркулюючої крові.

Об'єкт і методи дослідження. 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 збирали. 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).

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-мономеру визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми “Simko Ltd.” (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою “BioStat” з визначенням t-критерію Ст'юдента [1].

Результати досліджень та їх обговорення. Як свідчать дані, що наведені у таблиці, при зменшенні об'єму циркулюючої крові плазмова концентрація ангіотензину II збільшувалась у 4,5 разу, рівень антидіуретичного гормону зростав у 2,2 разу, тоді як вміст у крові α -передсердного натрійуретичного пептиду (α -ПНП), навпаки, зменшувався в 2,6 разу. 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 фібринолітичного потенціалу крові характеризувались більш ніж дворазовим підвищенням сумарної фібринолітичної активності, причому виключно за рахунок інтенсифікації

ферментативного фібринолізу, оскільки неферментативна фібринолітична активність залишалась сталою. Хагеманзалежний фібриноліз достовірних змін також не зазнавав. Крім того, на 22,4% збільшувалась активність антиплазмінів, а в крові з'являлись розчинні комплекси фібрин-мономеру.

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

Таблиця

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

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

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

з активністю антиплазмінів ($y = -0,962 + 122,4x$; $r = -0,586$, $p < 0,05$; $n = 15$).

Значно більша кількість достовірних 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 ($y = -0,05529 + 22,79x$; $r = -0,545$, $p < 0,05$; $n = 15$). 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 -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 визначались 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 антиплазмінів ($y = 17,22 + 40,54x$; $r = 0,895$, $p < 0,001$; $n = 15$), а також інтенсивності ензиматичного лізису фібрину і активності антиплазмінів ($y = 17,31 + 49,60x$; $r = 0,918$, $p < 0,001$; $n = 15$).

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, Голубева М.Г. і Григор'єва М.Є. [3], 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 співставленні впливу реместину та лізин-вазопресину на фібриноліз автори виявили більш виражену і тривалішу дію природного гормону.

Стосовно негативного зв'язку плазмової концентрації ангіотензину II з інтенсивністю Хагеманзалежного фібринолізу слід зазначити, що внутрішньовенна інфузія ангіотензину II щурам Спрег-Доулі підвищує експресію мРНК інгібітора-1 активатора плазміногена в аорті та серці відповідно в 17 і 9 разів, що блокується антагоністом AT_1 -рецепторів кандесартаном [8]. Крім того, показано, що валсартан, антагоніст ангіотензину II, ефективно пригнічував біосинтез і секрецію інгібітора-1 активатора плазміногену, які були індуковані ангіотензином II у гладком'язевих клітинах артерій щурів і людини [10].

Висновки.

1. При зменшенні у щурів об'єму циркулюючої крові плазмова концентрація ангіотензину II зростає майже у 5 разів, рівень антидіуретичного гормону – більш ніж у 2 рази, що відбувається

ся на тлі триразового зниження вмісту в крові α -передсердного натрійуретичного пептиду.

2. Зміни фібринолітичного потенціалу крові у щурів зі зменшеним ОЦК 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.

3. В умовах зниження ОЦК 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. Основним чинником, який в умовах зменшення ОЦК стимулює фібринолітичні процеси, слід вважати антидіуретичний гормон.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку полягають в поглибленому вивченні механізмів взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. журн. – 1985. – Т. 31, № 6. – С.667-673.
3. Голубева М.Г. Влияние аналога лизил-вазопресина реместина на некоторые показатели системы гемостаза у крыс / М.Г. Голубева, М.Е. Григорьева // Вестник МГУ. – Сер. 12. – 2002. – № 2. – С. 8-11.
 4. Гузевых А. П. Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого тромбообразования: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. физ.-мат. наук : спец. 05.13.18 "Математическое моделирование" / А. П. Гузевых. – Москва, 2000. – 24 с.
 5. Киричук В.Ф. Жидкое состояние крови и его регуляция / В.Ф. Киричук // Клинические и теоретические аспекты тромбоза: Материалы «Круглого стола», Саратов, 2001. – С. 3.
 6. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. на здобуття вчен. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" // О.Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.
 7. Малачилаева Х.М. Морфо-функциональный анализ микроциркуляции крови при дегидратации и коррекции перфтораном: : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологическая физиология" / Х.М. Малачилаева. – Москва, 2000. – 20 с.
 8. Chen Hong-Chi. Role of angiotensin AT₁ receptor in rat aortic and cardiac PAI-1 gene expression / Hong-Chi Chen, L Julie Bouchi., S. Alexandra Perez et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 10. – P.2297-2302.
 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. Arnnaboli et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P.961-966.

УДК 616-005.1-08:616-008.92

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЗА УМОВ ЗМЕНШЕННЯ ОБ'ЄМУ ЦИРКУЛЮЮЧОЇ КРОВІ У СИСТЕМАХ РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ І ПЛАЗМОВОГО ФІБРИНОЛІЗУ

Швець В.І., Ходоровський Г.І., Дорошко В.А., Швець Н.В.

Резюме. Встановлено, що при зменшенні у щурів ОЦК плазмова концентрація 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 -передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). Зміни фібринолітичного потенціалу 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. В умовах зниження ОЦК 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. Основним чинником, який в умовах зменшення ОЦК стимулює фібринолітичні процеси, слід вважати антидіуретичний гормон.

Ключові слова: об'єм циркулюючої крові, гормони, фібриноліз.

УДК 616-005.1-08:616-008.92

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ УМЕНЬШЕНИИ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ В СИСТЕМАХ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ПЛАЗМЕННОГО ФИБРИНОЛИЗА

Швец В.И., Ходоровский Г.И., Дорошко В.А., Швець Н.В.

Резюме. Установлено, что при уменьшении у крыс ОЦК плазменная концентрация ангиотензина II возрастает почти в 5 раз, уровень антидиуретического гормона (АДГ) – более чем в 2 раза, что происходит на фоне трехкратного снижения содержания в крови α -предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Изменения фибринолитического потенциала крови характеризуются более чем двукратным повышением суммарной фибринолитической активности, причем исключительно за счет интенсификации ферментативного фибринолиза, что сопровождается повышением активности антиплазминов и появлением в крови растворимых комплексов фибрин-мономера. В условиях снижения ОЦК уровень ангиотензина II негативно коррелирует с содержанием в крови α -ПНП и интенсивностью Хагеманзависимого фибринолиза, тогда как плазменная концентрация АДГ позитивно и жестко

взаимосвязана с суммарной фибринолитической активностью, ферментативным фибринолизом и активностью антиплазминов. Основным фактором, который в условиях уменьшения ОЦК стимулирует фибринолитические процессы, следует считать антидиуретический гормон.

Ключевые слова: объем циркулирующей крови, гормоны, фибринолиз.

UDC 616-005.1-08:616-008.92

FEATURES of CHANGES in the SYSTEMS of REGULATION of a WATER-SALT BALANCE and FIBRINOLYSES at a REDUCTION of CIRCULATING BLOOD VOLUME

Shvets V.I., Khodorovskiy G.I., Doroshko V.A., Shvets N.V.

Summary. It has been established, that in case of a decrease of the volume of blood circulation (VBC) in rats, the content of blood angiotensin II increases more than 5 times, the level of the antidiuretic hormone (ADH) – more than 2 times, proceeding against a background of a threefold decrease of the blood content of the atrial natriuretic peptide (a ANP). Isoosmolar hyperhydration, on the contrary, diminishes the concentration of blood angiotensin 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 potential in rats with a decrease of VBC are characterized by more than a twofold increase of the total fibrinolytic activity (TFA), exclusively at the expense of the intensification of enzymatic fibrinolysis and that is accompanied by an elevated activity of antiplasmins, and the appearance in the blood of soluble complexes of fibrin-monomer. With isoosmolar hyperhydration there occurs an increase of the intensity of nonenzymatic fibrinolysis against a background of inhibited. Hagtman-dependent fibrinolysis (HDF) by 32.2%. With 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: circulating blood, volume, hormones, fibrinolyses.

Стаття надійшла 11.10.2010 р.