

11. Федоров В.И. Показатели системной гемодинамики и микроциркуляции при острой кровопотере и инфузиях комплексного плазмозамещающего раствора // III Республ. конф. молодых ученых медиков по актуал. вопросам кардиологии, иммунологии, общей и неотложной хирургии: Тез. докл. — Черновцы, 1981. — С. 122.
12. Хасина Е.И., Дардымов И.В. О биологической активности желтого тростникового сахара // О биологической активности различных видов сахара и промежуточных продуктов сахарного производства. — Владивосток, 1981. — С. 38—42.

Укр. наук. центр радіац. медицини
М-ва охорони здоров'я НАН України

Матеріал надійшов
до редакції 10.06.93

УДК 642.822.8:616-001.36-092

Е.Ф.Барінов, С.В.Зяблицев

Взаємостосунки гіпоталамо-нейрогіпофізарної, ренін-ангіотензин-альдостеронової та простаноїдної систем у регуляції центральної гемодинаміки в гострому періоді травматичної хвороби

В експериментах на белых крысах-самцах, стандартно травмированных по Кеннону, установлено, что выраженная активация гипоталамо-нейрогипофизарной системы приводила к снижению производительности сердца и росту сосудистого тонуса в первые часы острого периода травматической болезни. Через 24—48 ч прирост сосудистого сопротивления обуславливался периферическими вазоконстрикторными механизмами, о чем свидетельствовало увеличение содержания в крови лейкотриена В₄ и тромбксана В₂. Кроме того, отмечена тенденция к снижению активности ренина плазмы, что могло являться механизмом саногенеза, предотвращающим избыточную стимуляцию сосудов и миокарда.

Вступ

Значний рівень гемоциркуляторних ускладнень і летальності за гострий період травматичної хвороби (ТХ), який триває протягом першої-другої доби після травми, в значній мірі пов'язаний з невизначеністю ряду основних питань патогенезу розладнань серцево-судинної системи [3, 7, 10, 11]. Найменш вивченою залишається проблема нейро-гормональної регуляції серцево-судинної системи [3, 5] при виникненні порушень центральної гемодинаміки у гострому періоді (ТХ). При цьому, якщо даних про симпато-адреналову систему досить багато, то про роль гіпоталамо-нейрогіпофізарну (ГНГС), ренін-ангіотензин-альдостеронову (РААС) та простаноїдну системи дуже мало [1, 11].

Метою нашої роботи було вивчення загальних закономірностей реакції центральної гемодинаміки в гострому періоді ТХ і участі при її формуванні вазопресинової, ренін-ангіотензин-альдостеронової та простаноїдної регуляції.

Методика

Дослідження провадили на 169 безпорідних щурах-самцях масою $200 \text{ г} \pm 10 \text{ г}$, яких було травмовано за методом Кеннона у модифікації [8]. Тваринам наносили по 15 стандартних ударів електромеханічним молотком силою 250 Н/см^2 спочатку по лівій, а потім по правій нижніх кінцівках. Уникали відкритих переломів і зовнішніх крововтрат. Щурів, у яких усе ж відмічали ці явища, виключали з експерименту. Тварин до й після травмування тримали за умов віварію на стандартному раціоні при вільному доступі до їжі та води. Через 3, 24 і 48 год після травми реєстрували летальність, стан центральної гемодинаміки та концентрацію гормонів у плазмі крові.

Дослідження центральної гемодинаміки здійснювали за методом тетраполярої імпедансної грудної реографії (електроди розміщували під шкірою грудей [4]). Для реєстрації та запису реографічної кривої використовували реоплетизмограф марки РГ-2-01 і самописець Н 338/6. За формулою Кубічека розраховували величини об'ємної швидкості викиду крові (ОШВ), ударний і серцевий індекси (УІ та СІ). Артеріальний тиск (АТ) виміряли в хвостовій артерії манжетовим методом [15] за допомогою тих самих приладів. За величинами систолічного та діастолічного тиску визначали середньодинамічний тиск (СДТ), а за співвідношенням останнього до СІ — величину питомого периферичного опору судин потоку крові (ППОС), за реографічною кривою — частоту серцевих скорочень (ЧСС).

За допомогою комерційних наборів реактивів для радіоімунологічного аналізу провадили кількісне визначення у плазмі крові вазопресину («Buhlmann laboratories ag basel», Швеція); альдостерону та активності реніну плазми («Compagnie oris industrie S.A», Франція); тромбоксану В₂ та лейкотриєну В₄ (Інститут ізотопів Угорської АН, Угорщина). Радіометричні дослідження виконували на лічильнику гамма-імпульсів марки «Гамма» (Угорщина), а математичну обробку результатів радіометрування — на ЕОМ МОД-81М (Угорщина) з використанням пакета прикладних програм «PIA» (ВО «Медапаратура», Київ). Обробку результатів усіх кількісних досліджень провадили методами варіаційного та регресивного математичного аналізу на ЕОМ ДВК-3М із використанням пакету прикладних програм «SBAZ» (ЦНДЛ Донецького медінституту).

Результати та їх обговорення

За перші 3 доб після травми загинув 101 щур, що становило 59,8 % від їх загального числа, при цьому на кінець 1-ї доби — 67 (39,7 %), 2-ї — 26 (15,4 %) і 3-ї — 8 (4,7 %) тварин. Зниження летальності у травмованих щурів за 3-тю добу показало, що гострий період, який, як правило, супроводжується формуванням травматичного шоку, продовжувався до 2-ї доби з моменту травми. Це співпадало з даними клінічних досліджень [3, 6, 7] і вказувало на сприятливість цієї моделі для вивчення патогенезу розладнань гемодинаміки при ТХ.

Аналіз параметрів центральної гемодинаміки показав, що через 3 год з моменту травми (табл. 1) вірогідно змінювалися ОШВ (зменшилася до 69,5 % порівняно з початковим рівнем) та ППОС (збільшився до 259,3 %). Це вказувало на зниження продуктивності серця та різкий приріст судинного тонуусу вже за перші години після травмування, що співпадало з даними літератури [3, 7] і дозволяло розцінити ці прояви реакції центральної гемодинаміки як загальнопатологічну закономірність гострого періоду ТХ.

Таблиця 1. Гемодинамічні показники у щурів до та після травмування

Показник	Статистичний показник	До травмування (n=54)	Час після травмування		
			3 год (n=132)	24 год (n=107)	48 год (n=84)
Середньодинамічний тиск, мм.рт.ст.	M	92,83	106,73	90,71	84,86
	ΔM, %	—	+11,5	-2,3	-8,6
	m	1,69	1,42	1,21	1,53
	CV, %	13,3	15,2	13,7	16,4
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	M	456,0	465,25	462,79	440,71
	ΔM, %	—	+2,0	+1,5	-3,3
	m	8,02	4,96	7,82	10,21
	CV, %	12,8	12,2	17,4	21,1
Об'ємна швидкість викиду, мл/с	M	2,322	1,614	2,42	2,566
	ΔM, %	—	-30,5	+4,2	+10,5
	m	0,06	0,072	0,181	0,233
	CV, %	18,8	50,9	77,0	82,9
	P		<0,01		
Ударний індекс, мл/кг	M	0,724	0,552	0,636	0,688
	ΔM, %	—	-23,7	-12,1	-5,0
	m	0,023	0,032	0,040	0,062
	CV, %	23,3	67,1	65,2	82,6
Серцевий індекс, мл·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹	M	326,0	252,64	298,96	342,28
	ΔM, %	—	-22,4	-8,3	+5,0
	m	7,07	13,95	20,67	34,0
	CV, %	15,8	63,2	71,2	90,5
Питомий периферичний опір судин, мм рт.ст.·кг ⁻¹ ·мл ⁻¹	M	0,268	0,695	0,587	0,649
	ΔM, %	—	+159,3	+119,1	+142,3
	m	0,008	0,050	0,056	0,061
	CV, %	22,2	82,7	98,1	85,9
	P		<0,01	<0,05	<0,01

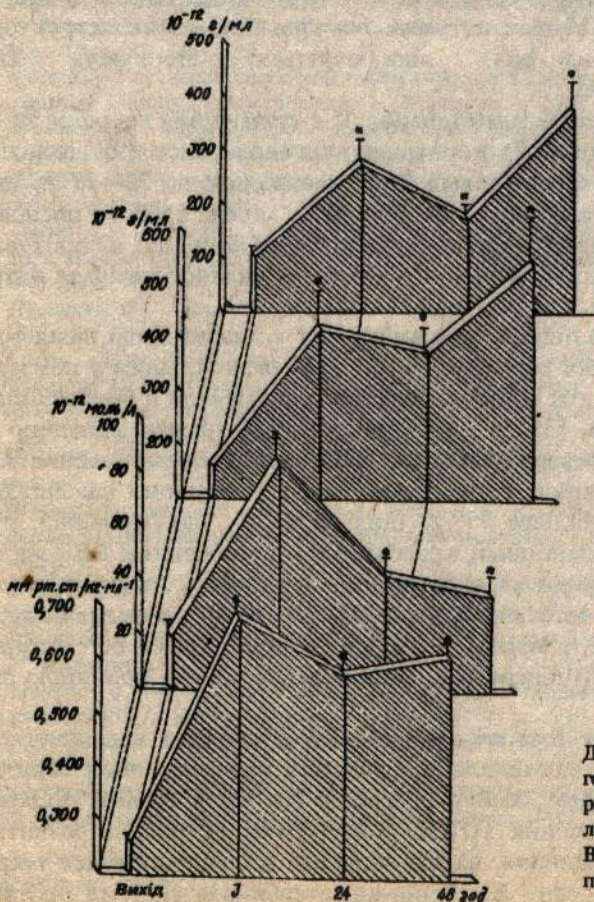
Через 24 і 48 год після травми кровобіг характеризувався стабільно підвищеними значеннями ППОС. Цей факт розкривав загальну закономірність реакцій, спрямованих на підтримання АТ при ТХ. Дійсно, якщо проаналізувати показники, які визначають АТ (об'єм циркулюючої крові, СІ та ППОС), то найбільш «простим», але далеко не безпечним для організму варіантом збереження ефективної перфузії тканин є приріст ППОС, що й характерно для більшості щурів і могло опосередкуватися наростаючим викидом у кров пресорних чинників (вазопресин катехоламіни тощо [3, 5, 7]).

Аналіз вмісту вазопресину (ВП) показав його вірогідне збільшення протягом усього періоду спостереження (табл. 2). Це узгоджувалося з даними літератури [1, 14] і було відображенням загальних закономірностей реакції нейро-гормональної системи на травму.

Пік приросту концентрації гормону припав на 3 год після травми і становив 413,5 % від рівня інтактних тварин, що являло собою наслідок гіперактизації нейросекреторного процесу в ГНГС. Останнє могло бути зумовлене не тільки збудженням центральної нервової системи (ЦНС) внаслідок інтенсивного болю і раптовості впливу [1, 5, 12], а й результатом зниження об'єму циркулюючої крові через депонування її у пошкоджених тканинах кінцівок, що має місце в перші години після травмування. Останній фактор є найважливішим у регуляції секреції ВП при різних фізіологічних станах [14].

Наступне зниження концентрації ВП (див. табл. 2) могло бути пов'язане з відновленням об'єму циркулюючої крові за цей період при даній моделі травмування, зниженням інтенсивності болю, спаданням набряку та «звиканням» до стресу [1, 6, 10, 13]. Однак той факт, що й через 48 год після травми вміст гормону все ж значно перевищував початковий рівень, свідчило про наявність інших чинників, які активували нейросекрецію за цей час. Таким могла бути осмолярність крові, збільшення якої прямо стимулює біосинтез ВП нейросекреторними клітинами гіпоталамуса. Осмолярність крові при ТХ збільшується, що пов'язано з гіперглікемічним і глюконеогенетичним впливом катехоламінів, кортикостероїдів, соматотропного гормону і глюкагону, концентрація яких істотно зростає [5, 6, 13].

Відмічені в гострому періоді ТХ зниження продуктивності серця через 3 год після травми та різкий приріст судинного тону (див. табл. 1), можливо, були пов'язані з приростом вмісту ВП, оскільки високі концентрації цього гормону не тільки підвищують постнавантаження міокарда внаслідок збільшення ППОС, а й прямо пригнічують його скорочуваність [2, 14]. Через 24 і 48 год відновлення продуктивності міокарда могло бути пов'язане з деяким зниженням концентрації ВП у крові. Тенденція ППОС до збільшення могла розглядатись, як відображення активації будь-яких периферичних вазоконстрикторних механізмів, наприклад, запальних процесів, які розпочинаються та мікроциркуляторних розладів. Це підтверджувалося результатами проведеного дослідження вмісту у крові простаноїдів, які є медіаторами цих процесів — лейкотриєну В₄ і тромбоксану В₂, максимальний приріст яких відмічався через 48 год після травми (малюнок).



Динаміка питомого периферичного опору судин (а) та концентрацій в крові вазопресину (б), лейкотриєну В₄ (в), тромбоксану В₂ (г) у тварин через 3, 24 і 48 год після травми. * P<0,05.

Таким чином, за умов гострого періоду ТХ ВП грає досить істотну роль у регуляції центральної гемодинаміки, що здійснюється завдяки значному приросту концентрації гормону в циркулюючій крові. У більш пізній період (24—48 год) характерною була тенденція до відновлення рівня гормону, що, можливо, відображало відновлення волюмічного та осмотичного гомеостазу. При цьому на перший план в регуляції судинного тонуусу виходили периферичні мікроциркуляторні фактори.

Аналіз динаміки активності реніну плазми (АРП) показав, що цей показник у гострому періоді ТХ статистично не значно зменшився порівняно з початковим рівнем (див. табл. 2). Ангіотензин II, який є найсильнішим вазоконстриктором, здавалось, повинен сприяти приросту ППОС при ТХ [13]. Виявлена у нашій роботі реакція здається парадоксальною і протирічить літературним даним по дослідженню РААС під час травматичного шоку [3, 11], що можна пояснити, на наш погляд, таким чином. Відомо, що високі концентрації ВП інгібують секрецію реніну юкстагломерулярним апаратом нирки [12]. Через 3 год після травми значно збільшувалася концентрація ВП у плазмі крові, що й могло викликати деяке гальмування синтезу реніну у нирці і, відповідно до цього, зниження АРП. Оцінюючи роль виявленого гальмування ренін-ангіотензинової системи в гострому періоді ТХ, можна відмітити, що воно являло собою саногенетичну реакцію, оскільки застерігало від надмірної стимуляції органів-мішеней (резистивних судин і міокарда). У цьому можна вбачати послідовність дії центральної та периферичної ланок нейро-гормональної регуляції: коли максимально активовані центральні нейро-гуморальні механізми, які посилюють тонус судин і пригнічують скорочувальність міокарда (симпато-адреналова система, ГНГС), найбільш потужна периферична вазоконстрикторна система (ренін-ангіотензинова) відключається, знижуючи свою функціональну активність.

Одним із основних ефектів ангіотензину II є стимуляція секреції та виводу у кров альдостерону (АЛ) корою надниркових залоз [9]. Концентрація АЛ через 3 і 24 год після травми була підвищеною на 72—77 % (див. табл. 2). Враховуючи паралельне зниження АРП, можна зробити висновок, що за цей період на перший план виступали механізми, які активізували секрецію АЛ. До таких можна віднести порушення балансу калію та натрію [10, 13].

У літературі є дані про підвищення вмісту АЛ у плазмі крові після травми [3, 11]. При цьому вміст гормону був у 1,5—3 рази більшим у померлих (в майбутньому) хворих ніж у виживших, що корелювало з вираженістю електролітних розладнань [3]. У клінічній практиці травма фактично завжди супроводжується крововтратою, яка викликає різке збільшення АРП і відповідно, різкий приріст концентрації АЛ. У нашому дослідженні приріст АЛ становив не більше 77 % (див. табл. 2), що, ймовірно, було пов'язано з відсутністю зовнішньої крововтрати та зниженням АРП на той момент. З точки зору оцінки взаємостосунків гормонів у гострому періоді ТХ не можна ігнорувати того, що підвищений вміст АЛ, призводячи до затримання натрію та води і, відповідно до цього, збільшуючи об'єм циркулюючої крові та нирковий плазматок, міг стати ще однією причиною зниження АРП [9].

Таким чином, ГНГС у гострому періоді ТХ проявляла виражену тенденцію до активації. Це викликало пригнічення продуктивності серця та збільшення судинного опору, особливо через 3 год після травми. Через 24 та 48 год підвищені значення ППОС могли бути зумовлені розвитком мікроциркуляторних розладнань, на що вказував збільшений вміст у крові лейкотриєну В₄ і тромбоксану В₂. Ренін-ангіотензинова система протягом

усього періоду спостереження знаходилась у стані зниженої функціональної активності. Причиною цього могли бути безпосереднє пригнічення високими концентраціями ВП синтезу реніну в нирці та збільшення ниркового плазматому внаслідок реалізації ефектів високих концентрацій АЛ. Цей факт є відображенням саногенетичних взаємостосунків ГНГС та ренін-ангіотензинової системи, оскільки гальмування активності останнього в гострому періоді ТХ застерігало від надмірної стимуляції резистивних судин, міокарда та синтезу АЛ.

E.F. Barinov, S.V. Zyablitshev

RELATIONS BETWEEN THE HYPOTHALAMO-NEUROHYPOPHYSIAL, RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE AND PROSTANOID SYSTEMS IN REGULATION OF THE CENTRAL HEMODYNAMIC IN THE ACUTE PERIOD OF THE TRAUMATIC DISEASE

Experiments on white male rats with a traumatic shock by the Cannon method have permitted establishing that expressed activation of hypothalamo-neurohypophyseal, renin-angiotensin-aldosterone and prostanoid systems induced disorders in the cardiovascular system, namely, a decrease in the heart stroke, growth of the vascular tension in the first hours of the acute period of the disease and an increase in the peripheral vascular resistance. Besides, the renin plasma activity falls, which may be a sanogenesis mechanism preventing redundant stimulation of the vessels and myocardium.

The Donetsk Medical Institute,
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барінов Э.Ф., Чотий Е.В., Кишеня М.С., Зяблицев С.В. Состояние супраоптико-нейрогипофизарной системы как фактор, определяющий тяжесть течения травматического шока // Пластичность нервной системы в норме и патологии: Сб. научн. тр. — М., 1989. — Вып. 18. — С. 136—138.
2. Брин В.Д. Изменения системной геодинамики под влиянием вазопрессина у собак в онтогенезе // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1977. — № 3. — С. 261—263.
3. Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — 304 с.
4. Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — № 1. — С. 74—77.
5. Лысый Л.Т. Динамика ранних эндокринно-метаболических изменений в общей реакции организма на тяжелую механическую травму: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Кишинев, 1984. — 35 с.
6. Насонкин О.С., Пашковский Э.В. Нейрофизиология шока. — Л.: Медицина, 1984. — 152 с.
7. Селезнев С.А., Худайберенов Г.С. Травматическая болезнь. — Ашхабад, 1984. — 224 с.
8. Штыхно Ю.М., Титова И.П. Исследование возможных путей воздействия на течение и прогноз травматического шока // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1981. — № 3. — С. 10—14.
9. Шрайбер В. Патофизиология желез внутренней секреции. — Прага: Авиценум, 1987. — 496 с.
10. Шутев Ю., Бэндиц Т., Кафриц А., Букур А.И., Кындя В. Шок. Терминология и классификация. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. — Бухарест: Военное изд-во, 1981. — 515 с.
11. Grosa P., Roros I., Miltaru M., et al. Renin and aldosterone reactions after acute hemorrhage // Rev. Roum. morphol. embriol. et physiol. — 1988. — 25, № 3. — P. 105—110.
12. Ian A. Reid. Inhibition of Renin Secretion by Vasopressin Mechanisms and Physiological Role // Vasopressin. — New York: Raven Press, 1989. — P. 21—28.
13. Messmer K.F.W. Traumatic shock in polytrauma: circulatory parameters, biochemistry and resuscitation // World. J. Surg. — 1983. — 7, № 1. — P. 26—35.
14. Thibonnier M. Vasopressin and blood pressure // Kidney Int. — 1988. — Suppl, № 25. — P. 52—56.
15. Wen Sung-Feng, Tremblay J.M., Qu Minghai, Webster J.G. The measurement of blood pressure by the impedance method // Hypertension. — 1988. — 11, № 4. — P. 371—375.

Донец. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 22.12.92