

УДК 612.115.35+615.361.61

ФИЗИОЛОГИЯ

Ю. Я. РОДИОНОВ, В. Я. РОДИОНОВ, В. И. КОШЕЛАПОВ

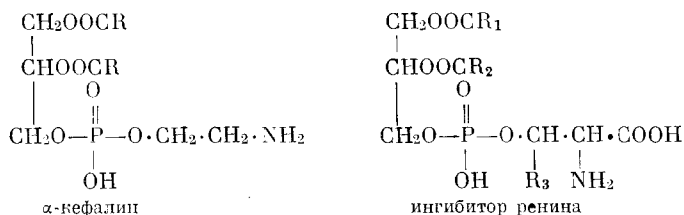
ВЛИЯНИЕ РЕНИНА И АНГИОТЕНЗИНА НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

(Представлено академиком В. В. Парыным 1 II 1971)

Предпосылкой к исследованию влияния ренина и ангиотензина на свертывание крови явились следующие обстоятельства.

1. Ангиотензин, согласно ⁽¹²⁾, относится к кининам, в силу того, что он действует на гладкую мускулатуру и вызывает вазопрессорный эффект. В свою очередь кинины имеют тесную взаимосвязь со свертывающей и антисвертывающей системой крови. Так, активирование фактора Хагема-на осуществляет запуск процесса свертывания крови и определяет образование плазменных кининов ^(6, 7, 10, 12), обладающих вазодепрессорным действием (брадикинин, каллидин и др.). Отсюда интересно определить, имеет ли какое-нибудь отношение к фактору Хагема-на ангиотензин.

2. Известно ⁽¹⁷⁾, что природный «тромбопластиновый агент», активируемый в присутствии ионов кальция, является α -кефалином-фосфолипидом (фосфатидилэтаноламин), тогда как ингибитор ренина, выделенный в ^(15, 16) из почек собаки в 1967 году, также является фосфолипидом, хотя химически более подобен фосфатидилсерину, имея в своем составе до 39% жирной кислоты, идентифицируемой как арахидоновая кислота, и еще не установленную структурно группу R_3 в боковой цепи:



Таким образом, известная общность фосфолипидной природы ингибитора ренина и «тромбопластинового агента» (хотя биохимически это не кажется рациональным) наталкивает на мысль оценить эту общность в физиологическом эксперименте. Было бы небезынтересным определить, может ли ингибитор ренина, выделенный из почек, влиять на свертывающую систему крови.

3. Является ли физиологически «случайным» тот факт, что ионы кальция необходимы для активации энзимов свертывающей системы крови и ангиотенгиназы, инактивирующей ангиотензин в системе циркуляции?

4. Имеется сообщение о конкурентном ингибировании гепарином реакции ренин — ангиотензиноген *in vitro* ⁽¹⁴⁾.

5. Гепарин и гепариноиды (тромбоцид, препарат Rol-8307) снижают выброс альдостерона с мочой ^(8, 13, 14), что предполагает наличие блокирующего действия этих веществ на синтез или освобождение альдостерона надпочечниками. А как известно ⁽¹¹⁾, специфическим стимулятором выброса альдостерона является ангиотензин. Возникает вопрос: не связано ли альдостеронблокирующее действие гепарина и гепариноидов с ингибированием ренин-ангиотензиногеновой реакции или с прямым влиянием на ангиотензин?

Совершенно очевидно, что, основываясь только на этих пяти фактах, представляется интересным проверить, влияют ли ренин и ангиотензин на свертывание крови. В опытах на 12 беспородных собаках обоего пола, весом от 10,5 до 18,0 кг, содержавшихся на обычном пищевом рационе, состояние свертывающей системы крови исследовалось тромбоэластографически на тромбоэластографе «Тромб-1». Пять собак исследовались под наркозом и семь — без наркоза. Кровь набиралась силиконизированными иглами, и все манипуляции с ней производились с учетом общепринятых предосторожностей при исследовании состояния свертывания крови. Ренин и ангиотензин вводились в объеме 1,0 мл, соответственно, внутривенно в

Таблица 1

Время реакции *R* (мин.) после инъекции ренина и ангиотензина

№ опыта	Ренин					Ангиотензин					Введено ангиотензина, нг
	исходно	1,0	2,0	3,0	5,0	1,0	2,0	3,0	5,0		
Наркоз											
1	12,5	6,0	—	6,5	—	—	8,4	—	12,4	—	200
2	11,5	9,5	—	4,0	6,0	7,8	—	—	9,6	—	200
3	10,0	7,0	7,0	—	—	—	—	—	—	—	—
4	11,0	—	—	8,5	6,0	—	—	8,8	—	—	300
5	10,0	5,5	7,5	—	8,0	7,5	—	6,9	—	—	100
Без наркоза											
6	10,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12,0	—	—	4,5	5,0	—	—	—	—	—	—
	13,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	10,0	—	—	7,0	—	7,7	—	7,0	—	—	150
8	9,0	4,0	2,5	—	—	5,6	—	6,0	—	—	200
9	10,0	—	8,0	8,0	—	7,2	—	7,5	8,0	—	200
10	9,0	6,5	7,6	—	—	9,0	9,0	6,0	—	—	100
11	9,0	8,0	—	8,0	6,0	—	—	6,5	—	—	150
12	10,5	—	—	—	—	8,7	9,4	9,0	9,7	—	100

Примечание. В опыте № 8 через две минуты после введения ренина время *R* соответствовало 2,5 мин., что может быть артефактом.

дозах 1 — 2 соб. ед. (за 1 соб. ед. принималось то количество ренина, которое, будучи введенным внутривенно собаке под нембуталовым наркозом, вызывает повышение артериального давления на 28 — 30 мм рт. ст.) ренина и 100 — 300 нг ангиотензина. Применялся ангиотензин в форме Hypertensin фирмы «Ciba» (ампула номер 053661). Ренин выделялся и очищался по методу (9) с некоторыми видоизменениями. Активность конечного препарата составляла от 2 до 2,8 соб. ед. в 1 мл раствора.

Полученные результаты представлены в табл. 1. Как видно, уже на первой минуте после введения ренина или ангиотензина наблюдается укорочение времени реакции *R* тромбоэластограммы, отражающей скорость I и II фазы свертывания крови. Наиболее четко это укорочение *R* заметно на 3 — 5 мин., т. е. на высоте подъема артериального давления и отчасти на плато. На рис. 1 приведена запись тромбоэластограмм, зарегистрированных под наркозом до введения ангиотензина (рис. 1а) и через три минуты после внутривенной инъекции 300 нг ангиотензина-11β-амида (рис. 1б). Стрелками указаны моменты включения записи тромбоэластограмм (время от момента взятия крови до начала записи не превышало 25 сек).

Из рис. 1 видно заметное укорочение *R* после введения ангиотензина. Учитывая, что время реакции *R* тромбоэластограммы отражает скорость I и II фазы свертывания крови, можно предположить, что ренин или ан-

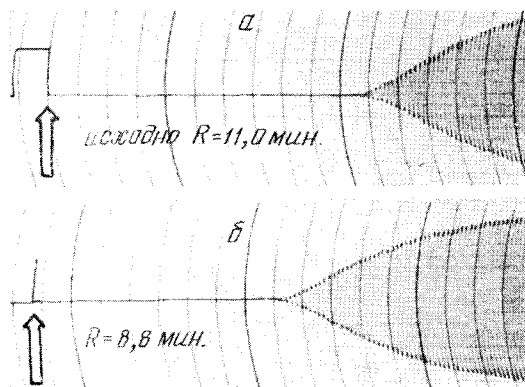


Рис. 1

гиотензин оказывают стимулирующее влияние на какие-то компоненты, определяющие время реакции. Возможно, что ренин *per se* либо через ангиотензин активирует *in vivo* фактор Хагемана. Не исключено, что эта активация свертывающей системы крови может быть опосредована через надпочечник, так как ангиотензин стимулирует надпочечник к выбросу катехоламинов⁽¹¹⁾, которые, как известно⁽¹⁻³⁾, вызывают ускорение свертывания крови.

Активный фактор Хагемана является общим активатором

процесса свертывания крови фибринолиза и образования кининов, поэтому представляется интересным определить, имеет ли значение это обстоятельство в различных физиологических и патологических ситуациях, связанных с общей системой регуляции гомеостаза. Ответы на эти вопросы могут осветить некоторые стороны сложных функций почек как органа внутренней секреции, влияющего не только на гемодинамику, водно-солевой обмен, эритропоэз, но и на свертывающую систему крови.

Понимая, что результаты опытов, представленные в данном сообщении, являются рекогносцировочными, мы считаем, однако, что обнаруженный нами факт является весьма интересным и попытка будет оправданной, если привлечет внимание исследователей к изучению взаимосвязи ренин-ангиотензиновой системы с системой свертывания крови, фибринолиза и образования физиологически активных пептидов — кининов, отличающихся по действию от ангиотензина-11.

Витебский государственный медицинский институт

Поступило
30 I 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Д. М. Зубаиров, *Свертываемость крови*, Казань, 1966.
- ² Б. А. Кудряшов, *Проблемы свертывания крови и тромбообразования*, М., 1960.
- ³ Т. М. Калишевская, Б. А. Кудряшов, *Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова*, **10**, 1234 (1962).
- ⁴ А. А. Маркосян, *Физиология свертывания крови*, М., 1966.
- ⁵ А. Н. Филатов, М. А. Котовшикова, *Свертывающая система крови в клинической практике*, Л., 1963.
- ⁶ D. Armstrong et al., *J. Physiol. (London)*, **135**, 350 (1957).
- ⁷ D. Armstrong, G. Mills, *Nature*, **197**, № 4866, 490 (1963).
- ⁸ V. Cejka et al., *Lancet*, **i**, 317 (1960).
- ⁹ E. Haas et al., *Circulat. Res.*, **19**, 739 (1966).
- ¹⁰ A. Miles, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **116**, 855 (1964).
- ¹¹ I. Pagé, J. McCubbin, *Renal Hypertension*, 1968, p. 152.
- ¹² M. Rocha e Silva, *In. Polypeptides which Affect Smooth Muscles and Blood Vessels*, London, 1960, p. 210.
- ¹³ J. Schlattman et al., *Lancet*, **i**, 314 (1960).
- ¹⁴ J. Sealy et al., *J. Clin. Endocrinol. Met.*, **27**, 699 (1967).
- ¹⁵ S. Sen, R. Smeby, M. Bumpus, *Biochemistry*, **6**, 1572 (1967).
- ¹⁶ R. Smeby, S. Sen, M. Bumpus, *Circul. Res.*, **21**, Suppl. II, II — 129 (1967).
- ¹⁷ *Blood Cells and Plasma Proteins*, J. Tullis, ed., London, 1953, p. 104.