

УДК 612.73:612.13:612.66.67

М. И. Гуревич, И. В. Фролькис

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВАЗОПРЕССИНА НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ СОСУДОВ ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Прессорный эффект вазопрессина показан многими исследователями [8, 9]. Однако для проявления вазоконстрикторного действия вазопрессина необходимы значительно большие его концентрации, чем для влияния на осморегулирующую функцию почек и водно-солевой обмен. При стрессовых ситуациях, сильных кровотечениях концентрация вазопрессина в крови повышается столь значительно, что становится реальным его влияние на сосуды и сердце. Вазопрессин обладает возбуждающим действием на препараты гладких мышц многих сосудов [7, 11]. Чувствительность к гормону различна в разных регионах сердечно-сосудистой системы [6, 12], и о направленности действия вазопрессина на гладкие мышцы (ГМ) нет единого мнения. В старости системные гемодинамические реакции на введение вазопрессина меняются [1, 3]. Однако в литературе мало данных об особенностях реакций изолированных полосок сосудов старых животных на вазопрессин.

Мы исследовали реакции ГМ воротной вены на различные концентрации вазопрессина, возрастные особенности этих реакций и возможное участие в них цАМФ.

Методика. Исследования проведены на изолированных препаратах воротной вены зрелых (6—8 мес) и старых (24—26 мес) крыс. Препараты перфузировали раствором Кребса при температуре 36,6 °С. Сократительную активность регистрировали с помощью механоэлектрического преобразователя 6МХ1С. Препаратам сосудов сообщалось предварительное натяжение. Сократительные ответы записывали с помощью электронного потенциометра. Для исследования влияния вазопрессина использовали препарат Аргинин вазопрессина (синтетического) фирмы «Sigma»; содержание цАМФ определяли в полосках воротной вены зрелых и старых животных в обычных условиях и после инкубации в течение 5 мин в растворе Кребса, содержащем вазопрессин в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ Ед/мл по принципу конкурентного связывания, с помощью радиоактивного набора фирмы «The Radiochemical Centre». Экстракцию цАМФ из тканей осуществляли по [13]. Расчеты проводили с помощью построения стандартных кривых, радиоактивный счет — на жидкостном сцинтилляторе «Chicago Nicleag».

Результаты и обсуждение. Воздействие вазопрессина в концентрациях $5 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-3}$ Ед/мл в большинстве препаратов (80 %) вызывало усиление спонтанной сократительной активности ГМ воротной вены. Начальные регистрируемые изменения наблюдались при концентрации вазопрессина в перфузате $5 \cdot 10^{-6}$ Ед/мл (рис. 1, а). Они выражались в усилении сокращений, повышении максимальных скоростей нарастания сокращения и расслабления. С увеличением концентрации вазопрессина до $5 \cdot 10^{-3}$ Ед/мл наблюдаются более выраженные сдвиги сократительной активности — сила фазных сокращений увеличивается в 2,4 раза, максимальные скорости нарастания сокращения и расслабления в 2,8 и 3,9 раза соответственно (рис. 2, а). Считают, что максимальные скорости нарастания сокращения и расслабления отражают, в определенной мере, скорость процесса накопления и иммобилизации свободного кальция в цитоплазме клеток [2]. Можно полагать, что, поскольку вазопрессин оказывает существенное влияние на эти показатели, он влияет и на изменение концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме ГМ. При воздействии на ГМ воротной вены зрелых животных вазопрессина в концентрации больше пороговой часто наблюдается первоначальная кратковременная фаза угнетения, вслед за которой следует фаза выраженного возбуждения (рис. 1, б).

Вазопрессин в определенных концентрациях оказывает угнетающее действие на ГМ воротной вены. Так, описано [14] угнетение сократительной активности при воздействии вазопрессина в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ — $5 \cdot 10^{-1}$ Ед/мл во всех исследуемых пре-

паратах воротной вены крысы. Результаты наших экспериментов показали, что вазопрессин может вызывать угнетение сократительной активности ГМ этого сосуда уже в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ Ед/мл, однако этот эффект наблюдается только в 20 % исследованных препаратов (рис. 1, в).

При изучении влияния вазопрессина на ГМ воротной вены старых крыс было установлено, что начальные регистрируемые изменения сократительной активности, выражающиеся в ее усилении, наблюдаются при концентрации гормона $5 \cdot 10^{-8}$ Ед/мл. Таким образом у старых животных отмечается значительный рост пороговой чувстви-

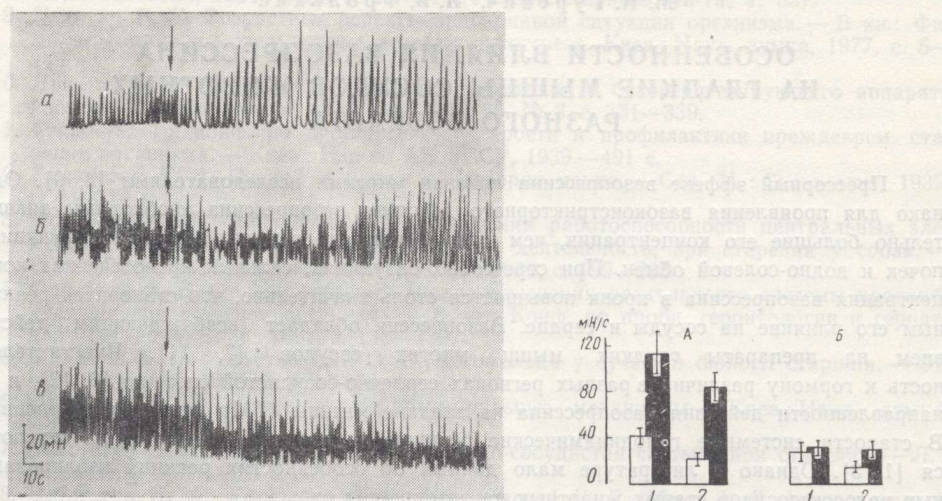


Рис. 1. Реакции ГМ воротной вены зрелых крыс на воздействие вазопрессина в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$ Ед/мл (а) и $5 \cdot 10^{-5}$ Ед/мл (б, в).

Стрелкой обозначено начало воздействия.

Рис. 2. Влияние вазопрессина (черные столбики) на максимальные скорости нарастания сокращения (1) и расслабления (2) ГМ воротной вены у зрелых (А) и старых (Б) крыс.

тельности к вазопрессину. Подобное увеличение чувствительности показано и на изолированных препаратах ГМ аорты [4]. С увеличением концентрации гормона его возбуждающее действие усиливается. Сила спонтанных сокращений ГМ старых животных под действием вазопрессина в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ Ед/мл увеличивается в 1,5 раза, а максимальная скорость расслабления в 1,9 раза (рис. 2, б). Следует отметить, что при возбуждающем действии вазопрессина в ГМ старых животных, так же как и у зрелых, имеется начальная фаза возбуждения. Однако она еще более кратковременна, чем в ГМ зрелых животных. При сравнении возбуждающего действия вазопрессина на ГМ воротной вены зрелых и старых крыс видно (рис. 2), что степень выраженности реакций ГМ старых крыс значительно ниже. Отличительной чертой реакций ГМ воротной вены старых животных на воздействие вазопрессина является и то, что в части случаев наблюдается развитие тонического сокращения. Реакций угнетения, как это наблюдается в 20 % препаратов воротной вены зрелых животных, при действии вазопрессина в концентрациях $5 \cdot 10^{-8}$ — $5 \cdot 10^{-3}$ Ед/мл на ГМ воротной вены старых крыс не возникает.

Предполагается, что на первом этапе взаимодействия вазопрессина с клеткой осуществляется присоединение молекулы гормона к рецептору, расположенному на плазматической мембране, водородными и гидрофобными связями. После взаимодействия вазопрессина с рецептором происходит активация внутриклеточных реакций [5]. Неразличимые по направленности реакции на воздействие вазопрессина в различных сосудистых областях и в сосудах одного типа многие авторы связывают с различиями в количественном распределении рецепторов или в их чувствительности [6]. Отмеченное нами наличие кратковременной фазы угнетения при развитии возбуждающих реакций на вазопрессин и полностью ингибиторная реакция на те же концентрации гормона в 20 % препаратов позволяют предположить, что в воротной вене зрелых крыс имеются два типа рецепторов к вазопрессину — возбуждающие и тормозные (V_1 и V_2). Однако количество рецепторов, опосредующих возбуждающее действие вазопрессина, в боль-

шинстве сосудов этого
зопрессина, опосредую
стве, так как чисто ин
животных отсутствуют

С характером вазодилатации в наших экспериментах вазодилатация реакции на вазопрессина в ГМ во многом зависит от дозы. В малых дозах вазодилатация не происходит, а в больших дозах вазодилатация сопровождается тахикардией. Таким образом, вазодилатация в ГМ сопровождается тахикардией. Вазодилатация в ГМ сопровождается тахикардией. Вазодилатация в ГМ сопровождается тахикардией.

При воздействии лаксия не развивается связано с тем, что с прессина с рецептор пользу такого предположение исходного уровняности и времени воздействия 9—10 мин соответстве

С целью выяснения влияния вазопрессина на действие аденосинатриптата исследовали его влияние на действие вазопрессина в литературе не описанное действие аденосинатриптата на действие вазопрессина.

В результате п в стенке воротной ве у зрелых и $320 \pm 12,5 \cdot 10^{-5}$ Ед/мл, вызыва воротной вены зрелых же не наблюдается (визия вазопрессина на Г ния цАМФ; не связан суда на этот гормон.

1. Головченко С. Ф. моделируемой вве
1976, 86, № 6, с. 64
2. Меерсон Ф. З., К
мышцы от силы и
с. 887—893.
3. Пугач Б. В. Про
ризного віку.— Фіз
4. Фролькис В. В. С
1981.—318 с.
5. Чипек Г. И., Па
В кн.: Химия и био
6. Altura B. M. Dos
analogues on three
ferences in vasopri
Exp. Therap., 1975,
7. Bohr D. F. Angiot
tal pharmacology, l
8. Heydricks G., Boe
bution in consciou
9. Maxwell G. M. C
1965, 158, N 1, p. 1

шинстве сосудов этого типа, очевидно, преобладает. У старых животных рецепторы вазопрессина, опосредующие его тормозное действие, имеются в очень небольшом количестве, так как чисто ингибиторные реакции на вазопрессин в ГМ воротной вены старых животных отсутствуют.

С характером взаимодействия вазопрессина с рецепторами связана наблюдаемая в наших экспериментах тахифилаксия — развитие кратковременного снижения или исчезновения реакции на повторное действие вазопрессина. Повторное действие вазопрессина на ГМ воротной вены зрелых крыс после десятиминутной отмывки вызывает значительно меньший прирост силы спонтанных сокращений, а если следующее действие произвести еще через 5 мин, то реакция вовсе отсутствует. Предполагается, что причиной тахифилаксии является образование нестойких комплексов молекул вазопрессина с рецепторами, вследствие чего развивается обратимая их блокада. Тахифилаксия в ГМ воротной вены зрелых крыс возникает только при возбуждающем действии вазопрессина. В препаратах, в которых вазопрессин вызывает угнетение сократительной активности, тахифилаксия не развивается даже после кратковременной отмывки перед повторным действием.

При действии вазопрессина на ГМ воротной вены старых животных тахифилаксия не развивается. Отсутствие тахифилаксии в ГМ старых животных, по-видимому, связано с тем, что с возрастом изменяется характер взаимодействия молекулы вазопрессина с рецептором — оно становится менее прочным и более кратковременным. В пользу такого предположения свидетельствует и то, что у старых животных восстановление исходного уровня сократительной активности после одинакового по интенсивности и времени действия вазопрессина происходит быстрее, чем у зрелых (4—5 и 9—10 мин соответственно).

С целью выяснения механизма действия вазопрессина на ГМ воротной вены мы исследовали его влияние на содержание цАМФ, как возможного внутриклеточного посредника действия гормона в сосудистой стенке зрелых и старых животных, так как в литературе не описано прямое влияние вазопрессина на содержание цАМФ или активность аденилатциклазы в ГМ сосудов. Ранее было показано, что констрикторное действие вазопрессина на ГМ артерий ослабляется добавлением цАМФ [10], однако это не является доказательством участия вазопрессина в механизме действия гормона.

В результате проведенных экспериментов установлено, что содержание цАМФ в стенке воротной вены с возрастом не изменяется и составляет (пмоль/г) $350 \pm 47,8$ у зрелых и $320 \pm 12,2$ — у старых крыс. Под влиянием вазопрессина в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ Ед/мл, вызывающей значительные изменения в сократительной активности ГМ воротной вены зрелых и старых крыс, достоверных сдвигов в содержании цАМФ также не наблюдается (374 ± 44 и 320 ± 46 соответственно). По-видимому, эффекты действия вазопрессина на ГМ воротной вены не опосредуются через изменение в клетке уровня цАМФ; не связаны с ним и возрастные особенности реакции ГМ исследуемого сосуда на этот гормон.

Список литературы

1. Головченко С. Ф. Возрастные особенности развития коронарной недостаточности, моделируемой введением вазопрессина. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1976, 86, № 6, с. 647—651.
2. Меерсон Ф. З., Капелько В. И. Зависимость скорости расслабления сердечной мышцы от силы и частоты ее сокращений. — Физиол. журн. СССР, 1972, 58, № 4, с. 887—893.
3. Пугач Б. В. Про розвиток рефлексогенної та пітіутринової гіпертонії у тварин різного віку. — Фізіол. журн., 1970, 16, № 6, с. 823—834.
4. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. — Киев: Наук. думка, 1981. — 318 с.
5. Чипенс Г. И., Пасуевич О. С. Анализ сигнатур нейрогипофизарных гормонов. — В кн.: Химия и биология пептидов. Рига: Зинатне, 1971, с. 66—112.
6. Altura B. M. Dose-response relationships for arginine-vasopressin and synthetic analogues on three types of rat blood vessels: possible evidence for regional differences in vasopressin receptor sites within a mammalian. — J. Pharmacol. and Exp. Therap., 1975, 193, N 2, p. 413—423.
7. Bohr D. F. Angiotensin and vascular smooth muscle. — In: Handbook of experimental pharmacology. New York, 1974, vol. 34, p. 115—149.
8. Heydricks G., Boettcherd N., Vatner S. Effect of angiotensin and blood flow distribution in conscious dogs. — Amer. J. Physiol., 1976, 231, N 5, p. 1579—1587.
9. Maxwell G. M. Cardiovascular effect of octapressin. — Arch. Int. Pharmacodyn., 1965, 158, N 1, p. 17—23.