

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Верболович В. П., Есырев О. В. Цикл сокращения — расслабления в сердце // Успехи соврем. биологии. — 1981. — 91, № 2. — С. 269—276.
2. Дерезанко Л. П., Нещерет А. П., Хомазюк А. И., Шепеленко И. В. Влияние инсулина на кардиогемодинамику и потребление кислорода миокардом // Докл. АН УССР. Сер. Б. — 1988. — № 2. — С. 67—70.
3. Судakov К. В. Эмоциональный стресс как фактор сердечно-сосудистых нарушений // Вестн. АМН СССР. — 1981. — № 9. — С. 10—18.
4. Хомазюк А. И. Патологическая коронарная кровообращения. — Киев : Здоров'я. — 1985. — 280 с.
5. Хомазюк А. И. Регуляция коронарного кровообращения // Физиол. журн. СССР. — 1988. — 74, № 2. — С. 170—178.
6. Хомазюк А. И., Нещерет А. П., Шер Л. А. Способ непрерывной регистрации теплопродукции сердца // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1988. — 106, № 7. — С. 124—126.
7. Шер Л. А., Хомазюк А. И., Нещерет А. П. Прибор для непрерывной регистрации температуры коронарной венозной крови // Физиол. журн. — 1988. — 34, № 4. — С. 114—116.
8. Alpert N. R., Mulier L. A. Increased myothermal economy of isometric force generation in compensated cardiac hypertrophy induced by pulmonary artery constriction in rabbit. A characterization of heat liberation in normal and hypertrophied right ventricular papillary muscles // Circ. Res. — 1982. — 50, N 4. — P. 491—500.
9. Gibbs C. L. Cardiac energetics // Physiol. Rev. — 1978. — 58, N 1. — P. 174—254.
10. Gibbs C. L. Changes in cardiac heat production with agents that alter contractility // Austr. J. Exptl. Biol. and Med. Sci. — 1967. — 45, N 3. — P. 379—392.
11. Gibbs C. L. Role of catecholamines in heat production in the myocardium // Circ. Res. — 1967. — 20/21. — Suppl. 3. — P. 223—230.
12. Jarry G., Ragheboom-Picard C., Bui-Mong-Hung. Determination de la production de chaleur du myocarde de chien «in situ» // Biomec. et inform. explor. fonct. cardial. c. r. Semin. rf. — Bulg., Varna, 1978. — Sofia, 1979. — P. 281—293.
13. Loisel D. S., Gibbs C. L. Factors affecting the metabolism of resting rabbit papillary muscle // Pflug. Arch. — 1983. — 396, N 4. — P. 285—291.
14. Mendlowitz M. The specific heat of human blood // Science. — 1948. — 107, N 1. — P. 97—98.
15. Ross G. Adrenergic responses of the coronary vessels // Circ. Res. — 1976. — 39, N 4. — P. 461—465.
16. Ruth P., Oeken I., Flockerzi V., Hofmann F. Regulation of cardiac contractility by calcium and cAMP // Adv. prot. phosphatases. Proc. int. symp., Brussels, Aug. 20—23. — Leuven. 1985. — Vol. 2. — P. 275—289.
17. Ten Velden G. H. M., Elzinga G., Westerhof N. Left ventricular energetics. Heat loss and temperature distribution of canine myocardium // Circ. Res. — 1982. — 50, N 1. — P. 63—73.

Киев. ин-т эндокринологии и обмена веществ Материал поступил в редакцию 05.09.88
М-ва здравоохранения УССР

УДК 612.115:577.175.343

Т. М. Калишевская, М. Г. Голубева, М. Е. Соловьева

Участие холинорецепторов в реакциях системы гемостаза на вазопрессин

Гипоталамо-гипофизарная система — это единая система регуляции вегетативных функций организма, осуществляющая свое влияние через выделение соответствующих гормонов из гипофиза и непосредственно через вегетативную нервную систему. При изучении механизмов влияния нейрогипофиза на различные функции организма большое внимание уделяют вазопрессину — регуляторному пептиду, принимающему участие в осуществлении поведенческих и вегетативных реакций [1, 3].

Многие исследователи отмечают усиление освобождения вазопрессина под влиянием различных стимулов. Это может наблюдаться при различных стрессовых ситуациях: электрошоке, чрезмерных физических нагрузках, внезапной смерти. К таким стимулам можно отнести и введение холиномиметиков. Так, Gregg [12] регистрировал значитель-

ное увеличение концентрации вазопрессина при добавлении 10^{-5} моль/л раствора ацетилхолина в камеру, содержащую заднюю долю гипофиза. Повышение секреции этого пептида при введении карбахола (М-холиномиметик) отмечает и Iitake и соавт. [14]. Авторы делают вывод, что М-холинорецепторы участвуют в реакции освобождения вазопрессина. Предварительное введение животным атропина блокировало выделение пептида [21]. Однако другие авторы [9] придерживаются иного мнения, указывая на ведущую роль никотиновых рецепторов при стимуляции освобождения пептида под влиянием ацетилхолина, поскольку в их экспериментах эти реакции блокировались гексаметонием, но не атропином. Тем не менее связь холинергической системы с реакциями освобождения вазопрессина очевидна. На это указывают и результаты экспериментов Bisset и Cheurdrey [10], а также Rankin и соавт. [19], отметивших, что изменения афферентации от аортального, синусного, блуждающего нервов влияют на освобождение вазопрессина. Перерезка этих нервов сопровождается увеличением базального уровня пептида.

Являясь вазоактивным веществом, вазопрессин, помимо действия на тонус сосудов и артериальное давление [8], оказывает влияние на систему гемостаза. Физиологические дозы вазопрессина, с одной стороны, усиливают прокоагулянтные свойства крови [23], стимулируя выброс в кровь свертывающих агентов, а частности фактора VIII, а с другой — стимулируют выброс активатора плазминогена [17, 20, 22].

Изучая механизмы нейрогенной активации фибринолиза, Schnek и Kaulla [20] предположили, что многие типы афферентных стимулов могут вызывать такие изменения в центральной нервной системе, которые способствуют активации эфферентного механизма, сходного с холинергическим, приводящим к освобождению активаторов плазминогена при вазодилатации (например, при венозной окклюзии). Причем, по данным этих авторов, выделение активаторов плазминогена под влиянием пирессина (препарат вазопрессина) блокировалось атропином. На это указывают и более поздние данные Juhan-Vague и соавт. [15], полученные при введении синтетического вазопрессина и его аналога. ДДАУР. Они обнаружили сходное повышение активности активаторов плазминогена при окклюзии и введении ДДАУР, которое блокировалось атропином. Таким образом, результаты проведенных экспериментов указывают на участие холинергических структур в выделении тканевого активатора плазминогена. Тем не менее, поскольку в литературе остается открытым вопрос о центральном или периферическом механизме выделения активаторов под влиянием вазопрессина [11, 15], целью нашей работы было установить возможность участия центральных или периферических холинергических структур в реакциях системы гемостаза на появление данного пептида в крови.

Методика

Опыты проводили на белых беспородных крысах средней массой 180—200 г. Для блокады холинергических влияний в яремную вену крыс вводили атропинсульфат (фирма «Sigma», США) и метацин (0,5 мг/кг). Через 60 мин после инъекции атропина и через 20 мин после инъекции метацина вводили вазопрессин (фирма «Serva», ФРГ; 4 мкг/кг). В контрольной серии экспериментов использовали такой же объем физиологического раствора.

Кровь для анализа состояния системы гемостаза брали из противоположной яремной вены с 3,8 %-ным раствором цитрата натрия (соотношение крови и консерванта — 9 : 1) до и через 15 мин после последней инъекции. Определяли: общее время свертывания (ОВС) крови [16], тромбиновое время, ферментативную фибринолитическую активность, активность плазмينا и активаторов плазминогена в эуглобулиновой фракции плазмы крови на стабилизированных пластинах фибрина [6], активность фактора VIII [13].

Результаты экспериментов обрабатывали статистически. При расчете биохимических показателей системы свертывания крови при введении вазопрессина и блокаторов

результаты выражали в процентах по отношению к исходному фону, принятому за 100 %. При аналогичных расчетах в опытах с введением пептида на фоне атропина или метацина результаты рассчитывали по отношению к уровню, наблюдаемому под действием используемых блокаторов.

Результаты и их обсуждение

Известно, что введение атропина вызывает в организме состояние предтромбоза [4], при этом наблюдается и усиление симпатической активности, т. е. препарат сам оказывает достаточно сложное действие [7]. Метацин обычно используют для блокады тормозного тонуса вагуса,

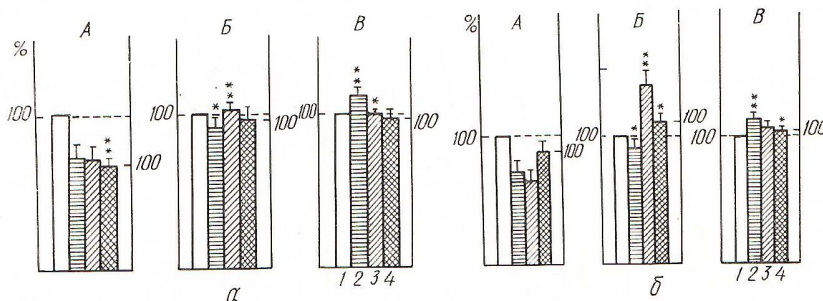


Рис. 1. Изменение общего времени свертывания (А), активированного частичного тромбопластинного времени (Б) и содержания фактора VIII (В) при введении вазопрессина на фоне физиологического раствора (2), вазопрессина на фоне атропина (3) и самого атропина (4) — а; вазопрессина на фоне метацина и самого метацина — б.

Здесь и на последующих рисунках: 1 — значение показателей интактных животных, принятое за 100 %; по оси ординат — изменение показателей, % исходного значения, принятого за 100 %. Звездочками обозначена достоверность различий между значениями изученных показателей и их исходными значениями (* $P < 0,01$; ** $P \leq 0,001$).

т. е. как фармакологическую ваготонию [5]. На основании данных литературы и результатов собственных экспериментов установлено, что максимальное блокирующее действие атропина проявляется на 60-й минуте, а метацина — через 20 мин после инъекции [5, 7], поэтому введение вазопрессина осуществляли на пике действия этих препаратов. Для блокады периферических и центральных холинорецепторов использовали атропин, а периферических — метацин, поскольку, в отличие от атропина, он не проходит гематоэнцефалический барьер [5].

При изучении влияния вазопрессина на систему гемостаза у крыс показано, что пороговая доза данного пептида составляет 4 мкг/кг. При этом максимальные изменения прокоагулянтной и фибринолитической активности наблюдаются через 15 мин после введения препарата, поэтому мы использовали данную дозу пептида с дальнейшим исследованием биохимических показателей системы свертывания крови в указанное время.

В первой серии экспериментов изучали влияние холинергической блокады на прокоагулянтную активность крови крыс при внутривенном введении вазопрессина. С этой целью определяли ОВС, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и содержание фактора VIII.

На рис. 1, а, б, А показано изменение ОВС при введении одного вазопрессина и вазопрессина на фоне атропина и метацина. Введение самого пептида вызывает укорочение ОВС в среднем на 28 % ($P < 0,001$). При введении пептида на фоне того или другого блокатора реакция практически сохраняется. Незначительная холинергическая блокада сказывалась на АЧТВ, причем более сильное блокирующее действие оказывал метацин (рис. 1, а, б, Б). Поскольку большинство авторов указывают на изменение активности фактора VIII, как основного показателя влияния вазопрессина на систему гемостаза [18], одновременно изучали содержание этого фактора в плазме крови. Ранее мы отмечали, что у крыс, в отличие от других животных, наблюдается

снижение содержания фактора VIII после введения вазопрессина. Это было подтверждено и в данной работе (на 15-й минуте он снижался на 12 %, $P < 0,001$). Лишь частично эту реакцию блокировал атропин, а на фоне метацина пептид сохранял свое действие.

Таким образом, изменение прокоагулянтной активности крови, наблюдаемое при введении вазопрессина, по-видимому, незначительно связано с центральными холинергическими механизмами, поскольку атропин лишь слабо блокирует их, тогда как на фоне метацина действие пептида в основном сохраняется (рис. 1, а, б, В).

В следующей серии экспериментов изучали участие холинореактивных структур в изменениях фибринолитической активности крови

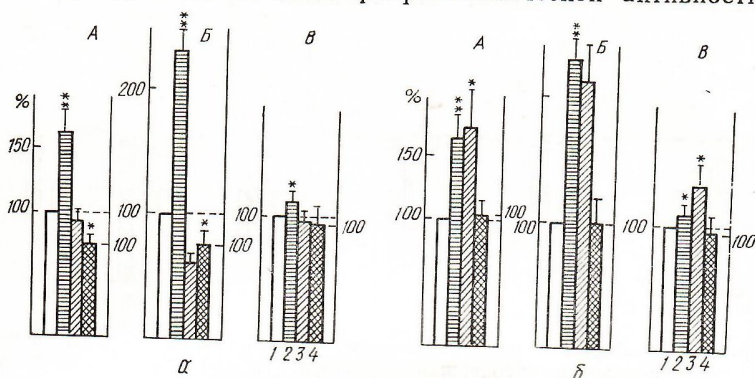


Рис. 2. Изменение фибринолитической активности (А), активности активаторов плазминогена (Б) и активности плазмينا (В) при введении вазопрессина на фоне физиологического раствора (2), вазопрессина на фоне атропина (3) и одного атропина (4) — а; вазопрессина на фоне метацина и одного метацина — б.

при введении вазопрессина (рис. 2, а, б). Установлено, что при введении вазопрессина усиливается фибринолитическая активность на 63 % ($P < 0,001$), причем эта реакция в значительной мере блокируется атропином (рис. 2, а, А), тогда как на фоне метацина эффект пептида полностью сохраняется (рис. 2, б, А). Повышение фибринолитической активности под влиянием вазопрессина связано с увеличением активности активаторов плазминогена (ААП; рис. 2, а, б, Б). При внутривенном введении вазопрессина ААП возрастала на 130 % ($P < 0,001$). После предварительной блокады М-холинорецепторов атропином в ответ на введение пептида ААП увеличивалась недостоверно — всего на 23 % (рис. 2, а, Б), а на фоне метацина вазопрессин вызывал увеличение ААП на 113 % (рис. 2, б, Б). Определение плазминовой активности крови показало, что введение вазопрессина вызывает ее усиление на 11 %, причем этот эффект практически полностью блокировался атропином, но не метацином.

Полученные результаты дают возможность предположить, что именно центральные холинорецепторы участвуют в реакциях фибринолитической системы на введение гормона. Антикоагулянтная активность плазмы крови, определяемая по тромбиновому времени, не изменяется при введении самого пептида и при введении его на фоне предварительной блокады холинергических влияний.

Анализируя данные литературы и результаты собственных экспериментов, можно сделать вывод, что в усилении прокоагулянтных свойств крови, вызванном внутривенным введением вазопрессина, по-видимому, холинергические механизмы не принимают участия. Некоторые авторы указывают, что повышение свертывающих свойств крови связано в основном с активацией симпатoadренальной системы [7]. Повышение тонуса парасимпатической нервной системы приводит к возбуждению противосвертывающей системы крови [4]. Судя по полученным результатам, усиление фибринолитических свойств крови при введении вазопрессина, по всей вероятности, связано с активацией в основном цен-

гральных холинергических структур, поскольку введение пепгида на фоне периферической блокады М-холинорецепторов метацином заметно не снижает фибринолитической активности и прежде всего активности активаторов плазминогена.

На центральное происхождение усиления ААП при введении вазопрессина и его аналогов указывают данные Collucci и соавт. [11], показывающие, что этот эффект связан с выбросом в ЦНС плазминоген-активатор-релизиг-гормона (PARH), который и вызывает отмечаемую реакцию системы свертывания крови. При необходимости усиления прокоагулянтных свойств крови без изменения фибринолиза при введении вазопрессина, по-видимому, могут быть использованы М-холиноблокаторы и прежде всего атропин.

PARTICIPATION OF CHOLINORECEPTORS IN RESPONSES OF THE HOMEOSTASIS SYSTEM TO VASOPRESSIN

T. M. Kalishevskaya, M. G. Golubeva, M. E. Solovieva

Participation of central and periferal cholinoreceptors in responses of blood coagulation system to intravenous vasopressin injection has been studied in experiments on white rats. Vasopressin was injected in combination with atropine and methacine. Intensification of the procoagulant activity, that was observed 15 min after vasopressin injection (4 µg/kg), was practically retained during cholinergic blockade. The intensification of fibrinolytic activities as a result of an increase in the level of plasminogen activators in blood, is to a great extent blocked by atropine rather than by methacine. Consequently, to intensify the procoagulant activity without changes in fibrinolysis (for example hemophilia) it is necessary to use the vasopressin injection in combination with atropine.

M. V. Lomonosov University,
Ministry of Higher and Secondary Special Education, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ашмарин И. П., Обухова М. Ф. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. — 1986. — 51, вып. 4. — С. 531—545.
2. Балуда В. П., Баркаган Э. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980. — 313 с.
3. Иванова Л. Н., Наточин Ю. В. Вазопрессин и механизм его антидиуретического действия // Физиол. журн. СССР. — 1987. — 73, № 10. — С. 1403—1416.
4. Калишевская Т. М. Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1982. — 182 с.
5. Маиковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1984. — Т. 1. — С. 557.
6. Методы исследования фибринолитической системы крови. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981. — 132 с.
7. Никольская М. Г., Калишевская Т. М., Удельнов М. Г., Самонина Г. Е. Механизм повышения свертываемости крови при атропинизации // Бюл. науки. — 1975. — № 5. — С. 34—44.
8. Фролькис В. В., Головченко С. Ф., Медведев В. И., Фролькис Р. А. Вазопрессин и сердечно-сосудистая система // Успехи физиол. наук. — 1983. — 14, № 12. — С. 56—81.
9. Aubert J. F., Burnier M., Waeber B. et al. Nicotine-induced Release of Vasopressin in the Conscious Rat — Role of Opioid Peptides and Hemodynamic Effects // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 1987. — 243, N 2. — P. 681—685.
10. Bisset G. W., Chewdrey H. S. A cholinergic link in the reflex of vasopressin by hypotension in the rat // J. Physiol. (London). — 1984. — 354. — P. 523—545.
11. Collucci M., Stassen J. M., Sakwa J., Collen D. Identification of plasminogen activator releasing activity in the neurohypophysis // Brit. J. Haematol. — 1984. — 58. — P. 337—346.
12. Gregg C. M. The compartmentalized hypothalamo-neurohypophysial system // Neuroendocrinology. — 1985. — 40. — P. 423—429.
13. Haemostasis. Physiology, Pathophysiology, Diagnostics. — München: Deutschland GmbH, 1985. — 166 p.
14. Iitake Kazuhiro, Share L., Ouchi J. et al. Central cholinergic control of vasopressin release in conscious rats // Amer. J. Physiol. — 1986. — 251. — P. E146—E150.
15. Yuhan-Vague B., Conte-Devols M. F., Ailand M. et al. Effects of DDAVP and venous occlusion on the release of tissue-type plasminogen activator and Willebrand factor in patients with panhypopituitarism // Thromb. Res. — 1984. — 33. — P. 653—659.