

УДК 577.171.5

Модулирующее влияние кардиоактивных нейрогормонов гипоталамуса на сократительную функцию лимфатических сосудов крысы

Р.М. Срапионян, И.П. Ашмарин

*Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА
Кафедра физиологии человека и животных
МГУ им. М.В. Ломоносова
0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/1*

Ключевые слова: кардиоактивные нейрогормоны, лимфатические сосуды, дилатация, сократительная функция

В настоящее время, несмотря на стремительное развитие интереса к клинической лимфологии, мало изучена природа сократительной функции лимфатических сосудов – процесса, вносящего основной вклад в циркуляцию лимфы в организме. Между тем, исследованиями последних лет показано, что сократительная функция лимфатических сосудов, скорость лимфотока и интенсивность ряда процессов клеточного иммунитета и антителогенеза имеют общие регуляторные механизмы [3,6]. Таким образом, система лимфатических сосудов служит носителем и проводником факторов клеточного и гуморального иммунитета. Об этом свидетельствует накопившийся за последние два десятилетия довольно значительный объем публикаций по изучению фармакобиохимических эффектов ряда регуляторных пептидов, таких как тиролиберин, интерлейкин-1, вазопрессин, окситоцин, фрагменты тимозина, на функциональное состояние лимфатических сосудов [1,12,13].

В экспериментальных попытках использования регуляторных пептидов, в частности лей- и метэнкефалинов, в качестве лимфостимуляторов [14] были получены обнадеживающие результаты, нашедшие подтверждение в клинике [4,11].

В аспекте вышеизложенного поиск эффективных лимфостимулирующих пептидных иммуномодуляторов и целесообразность изучения их регуляторного действия на функции лимфососудов остаются весьма актуальными.

В настоящем исследовании объектом внимания явились изолированные нами из магноцеллюлярных ядер гипоталамуса кардиоактивные белок-гормональные комплексы, в частности один из них – белок-

нейрогормон С комплекс (БНС). Отдиссоциированные из комплекса кардиотропные изоформы нейрогормона С, условно обозначенные HC_{7a} и HC_{10a} , благодаря лабильному электростатическому типу связи со своим носителем при физиологических значениях рН, обеспечивающему структурное интегрирование, транспортируются в соответствующие органы-мишени, в частности в сердце [9,15]. Помимо характерной для искомым соединений коронарорасширяющей активности, осуществляющейся эндотелийнезависимым механизмом [10], в условиях *in situ* выявлена их способность оказывать прямое влияние на изолированное сердце *in vitro* и на изменение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Коррелирующим феноменом с вышеизложенным явилось выявление участия БНС в регуляции нового альтернативного пути метаболизма ключевого фермента гемокоагуляции фактора Ха [17].

Эффекты этих регуляторов реализуются также через активирование мембранной полифосфоинозитид-фосфодиэстеразы и NO-синтазы. Наши данные [8] свидетельствуют о том, что они конкурируют с глутаматной кислотой за *binding site* на глутаматных рецепторах. Этот факт подтверждает участие последних в реализации эффектов кардиотропных нейрогормонов на сосуды.

Учитывая тесную связь между нарушениями кровотока и функциональным состоянием сосудистой системы, в частности лимфостаза, очевидна целесообразность выявления регуляторного действия кардиотропных нейрогормонов на функции лимфатических сосудов.

Материал и методы

В качестве объекта исследования были использованы микролимфососуды брыжейки тонкой кишки белой крысы диаметром 60 – 100 мкм. Применялась методика прижизненного биомикроскопирования, позволяющая регистрировать сократительную активность спонтанно ритмически активных лимфатических сосудов [7]. Кардиоактивные соединения HC_{7a} и HC_{10a} , растворенные в физиологическом растворе в концентрациях от 10^{-13} до 10^{-1} М, апплицировали на поверхность брыжейки или вводились внутривенно.

Искомые соединения были отдиссоциированы от электрофоретически гомогенного БНС по ранее описанному методу [10,16].

Результаты и обсуждение

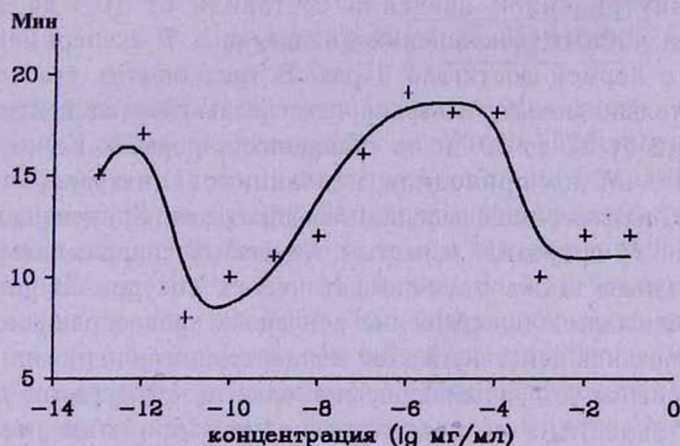
Полагая, что увеличение сократительной активности сосудистой стенки приводит к нарастанию скорости лимфотока, мы исследовали

влияние двух кардионейрогормонов на сократительную активность лимфатических сосудов.

Кардиогликопептиды HC_{7a} и HC_{10a} были тестированы на 10 препаратах брыжейки в диапазоне концентрации от $1 \cdot 10^{-13}$ до $1 \cdot 10^{-1}$ М.

Основной эффект исследуемых соединений – умеренно расширяющее действие и стимуляция частоты сокращений лимфатических сосудов брыжейки в концентрации веществ от 10^{-11} М до 10^{-4} М. Ответ возникал через 10 – 30 сек в различных опытах после аппликации или через 1 – 2 мин при внутривенном введении, и их действие продолжалось от 5 мин до 1,5 ч. Уместно отметить, что на сосудах, исходно спонтанно неактивных, действие этих регуляторов весьма эффективно. В частности, HC_{7a} способен был вызвать сокращение сосуда и поддерживать их в течение 30 – 40 мин (рис.).

А



Б

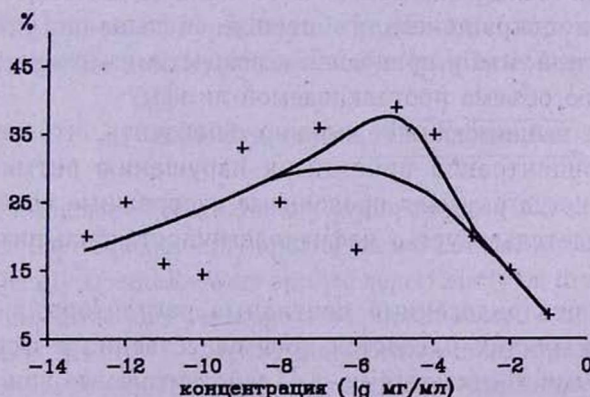


Рис. Влияние кардиопептидов на изменение частоты сократительной активности (А) и диаметра (Б) лимфососудов: по оси абсцисс – lg концентрации КП; по оси ординат – изменение регистрируемых показателей (частота и диаметр сосудов)

Изменение диаметра сосудов при сокращении составляло от 10 до 45%, в двух случаях оно равнялось 50 и 57%.

После аппликации кардиопептидов (КП), как правило, происходило расширение сосуда на 10 – 35%, вслед за этим процессом начиналось непосредственно сокращение сердца.

В диапазоне концентрации от 10^{-4} до 10^{-1} М в 4 опытах вместо дилатации развивалась констрикция сосудов на 20 – 30 %; в одном случае этот эффект составил 57 % от диаметра сосуда. В этом же диапазоне концентрации в одном из опытов наблюдалось тормозное действие КП на сократительную активность исследуемых сосудов, при этом сохранялась сосудорасширительная реакция.

По полученным экспериментальным данным область наиболее выраженного стимулирующего действия HC_{7a} и HC_{10a} находится в диапазоне концентраций от 10^{-11} до 10^{-7} М в случае аппликации, а дозы при внутривенном введении составили от 10^{-9} до 10^{-5} М. Превышение частоты сокращений диапазона в 7 экспериментах по сравнению с нормой достигало 3 раз. В трех опытах эта величина была значительно меньше и варьировала независимо от действующей концентрации от 27 до 80 % по сравнению с нормой. Концентрации меньше 10^{-13} М не приводили к возникновению регуляторных сокращений, вызывая лишь реакцию вазодилатации. Концентрации HC_{7a} больше 10^{-4} М приводили к частым, но слабым сокращениям, в ряде случаев вызывая также стаз лимфатических сосудов. В некоторых случаях наблюдалось прекращение венозного кровообращения.

Своеобразное действие в этой концентрации обнаружил HC_{10a} ; в некоторых опытах его аппликация вызывала не стимуляцию сократительной активности, а ее подавление, однако при этом визуально наблюдалось увеличение мощности сокращений стенки сосудов. Таким образом, разница между наименьшей величиной диаметра сосуда и наибольшей при сокращении его стенок оказывалась больше по сравнению с нормой, что и приводило к возрастанию скорости движения и увеличению объема проталкиваемой лимфы.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что увеличение действующих концентраций приводит к нарушению ритмики сокращения сосуда, иногда вызывая продольные судорожные сдвиги, что, несомненно, свидетельствует о нефизиологичности больших концентраций.

Известно, что эндогенные пептидные регуляторы в плазме и межтканевых жидкостях находятся преимущественно в форме комплексов с белковыми компонентами, т.е. действительные концентрации свободных пептидов ниже. Можно предположить, исходя из литературных и наших данных [2,9], что происходит высвобождение пептидных регуляторов из указанных комплексов и непосредственное связывание

с клетками-мишенями. Последнее приводит к убыстрению реакции эффекта. Оправданность изложенного аргумента следует также из сопоставления эффективных концентраций и доз их содержания в плазме крови [3,5].

Из вышеизложенного очевидна целесообразность дальнейшего изучения регуляторного действия кардиогликопептидов на функции лимфатических сосудов, что может стать основой для выработки стратегии поиска лекарственных соединений нового типа.

Поступила 19.03.08

Հիպոթալամուսի կարդիոակտիվ նեյրոհորմոնների մոդուլացնող ազդեցությունը առնետի ավշային անոթների վրա

Ռ.Մ. Սրապիոնյան, Ի.Պ. Աշմարին

Ուսումնասիրվել է հիպոթալամիկ կարդիոակտիվ նեյրոհորմոն C-ի երկու իզոմերների դերը ավշային անոթների ինքնաբերական կծկողական ակտիվության վրա: Փորձերը կատարվել են առնետի բարակ աղու աղեկալի միկրոավշային անոթների պրեպարատների վրա ֆոտոմետրիկ ճանապարհով: Պարզվել է, որ այդ միացությունների ցածր կոնցենտրացիաները (10^{-11} – 10^{-7} M) ավելացնում են կծկողականության հաճախականությունը, իսկ 10^{-6} – 10^{-4} M կոնցենտրացիաները խթանում են այդ պրոցեսն ազդելով ավշային անոթների ֆունկցիոնալ վիճակի վրա:

Ենթադրվում է, որ նկարագրված էֆեկտները կարող են տեղի ունենալ օրգանիզմում մոլեկուլ-մախրողների պրոտեոլիզից հետո:

Modulating effects of hypothalamic cardioactive neurohormones on the contractile activity of mesenteric lymphatic vessels in rats

R.M. Srapionian, I.P. Ashmarin

The influence of cardiodilatory glycopeptides (two isoforms of neurohormone C) on the frequency of lymphatic vessels contraction in rat mesentery was studied. The glycopeptides were applied superficially on the mesentery, and the vessel walls contractions were registered photometrically. Low concentrations of these components (10^{-11} – 10^{-7} M) increased the amplitude and the frequency of the spontaneous contractions, whereas high concentrations (10^{-6} – 10^{-4} M) depressed the activity of lymphatic vessels.

Литература

1. Ашмарин И.П., Лелекова Т.В., Санжиева Л.Ц. Изв. РАН. Серия биол., 1992, 4, с.531 – 536.
2. Ашмарин И.П., Ерошенко Т.М., Обухова М.Ф. Вестник АМН СССР, 1988, 11, с.55.
3. Ашмарин И.П. Нейрохимия, 2007, т.24, 2, с.180-185.
4. Борисова А.И., Леякина Ю.А., Симонова А.Б. Бюл. экспер. биол. и мед., 1987, 4, с.85 – 89.
5. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Худяков И.В. Изв. АН СССР, Серия биол., 1990, 2, с.184.
6. Лелекова Т.В., Ашмарин И.П. и др. Вестник Моск. ун-та. Серия 16, Биол., 1992, 3, с.14 – 18.
7. Лелекова Т.В., Романовский П.Я., Ашмарин И.П. Бюл. экспер. биол. и мед., 1989, 7, с.8-10.
8. Мовсисян Н.О., Алчуджян Н.Л., Срапионян Р.М. и др. Мед. наука Армении НАН РА, 2002, т. XLII, 1, с.3-8.
9. Срапионян Р.М. Успехи физиол. наук, 1996, т.27, 1, с.21-31.
10. Срапионян Р.М. Успехи физиол. наук, 1996, т. 27, 3, с.78-83.
11. Cawltrope D., Illegings A., Lukowiak K. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1989, 67, 5, p.89.
12. Chipens C. Adv. Drug Delivery Rev., 1988, 2, p.167 – 202.
13. Illinkle P.M., Shanshala E.D. Mol. Endocrinology, 1989, 3, 9, p.1337 – 1342.
14. Rosceftti G, Venturelli F, Ronla I., Neurochem. Res., 1988, 13, 3, p.221.
15. Srapionian R., Movsessian N., Alchujian N., Paronian Z. Joint Meeting of the ISN and ASN, 2001, Buenos Aires.
16. Srapionian R.M. Neurokhimia, 2002, 19, 2, p.157 – 160.
17. Galoyan A.A., Srapionian R.M., Coggin M.H., Brecher A.S. Neurokhimia, 2006, 23, 3, p.244 – 253.