

Патофизиологическая роль вазопрессина при сердечной недостаточности

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет

Вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ), привлекает внимание как потенциально важный нейрогормональный медиатор синдрома сердечной недостаточности (СН) и гипонатриемических состояний у людей [1], поскольку ему принадлежит главная роль в регуляции водного баланса, осмоляльности плазмы организма и артериального давления. Впервые в 1895 году [2] при введении экстракта нейрогипофиза пациентам было продемонстрировано снижение диуреза, увеличение плотности мочи и усиление жажды. В 1920-х исследователи продемонстрировали, что локальное применение экстракта гипофиза животным вызывает вазоконстрикцию капилляров [3]. В 1954 году был изолирован и получен синтетический аналог вазопрессина, за который Винсент Дю Виньо из Корнельского университета (США) получил Нобелевскую премию [4]. Установлено, что в высоких дозах он вызывает вазоконстрикцию коронарных артерий [5]. До недавнего времени антидиуретические свойства вазопрессина применялись в клинике в течение многих лет для лечения несахарного диабета, однако в настоящее время его вазопрессорные свойства являются предметом многочисленных исследований в различных клинических ситуациях [3, 7-15].

АДГ представляет собой нонапептид, состоящий из девяти аминокислотных остатков, образующийся в гипоталамусе и секретлируемый задней долей гипофиза. Он является основным гормоном, регулирующим реабсорбцию воды в почечных канальцах. Второе название этого гормона – вазопрессин – связано с его участием в регуляции сосудистого тонуса, в частности стимуляции сокращения гладких мышц артерий, что ведет к повышению артериального давления. Следует отметить, что в низких дозах АДГ ингибирует диурез, не влияя на кровообращение, а в высоких дозах он способен как увеличивать артериальное давление, так и вызывать вазоконстрикцию капилляров у людей. АДГ и сходные с ним пептиды содержат в положениях 1 и 6 цистеиновые

остатки, связанные друг с другом дисульфидным мостиком, необходимым для стимуляции рецепторов [16]. В положении 8 находится остаток аргинина, поэтому АДГ иногда называют не только вазопрессинном, но и аргинин-вазопрессинном.

Синтез АДГ регулируется исключительно на уровне транскрипции его гена. Вначале в нейросекреторных парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса [17] образуется большой пептид-предшественник (препровазопрессин), который у человека состоит из 168 аминокислотных остатков. После отщепления сигнального пептида (аминокислотные остатки с 23-го по 1-й) образуется провазопрессин, который поступает в аппарат Гольджи, где включается в состав крупных нейросекреторных гранул, окруженных мембраной. Молекула провазопрессина состоит из вазопрессина (аминокислотные остатки с 1-го по 9-й), нейрофизина II (аминокислотные остатки с 13-го по 105-й) и гликопептида (копептин) (аминокислотные остатки со 107-го по 145-й). Между вазопрессинном и нейрофизинном II находится трипептид Гли-Лиз-Арг, а между нейрофизинном II и гликопептидом – остаток аргинина. В этих участках происходит последующее расщепление провазопрессина. В составе нейросекреторных гранул провазопрессин транспортируется по отросткам нейросекреторных клеток гипоталамуса в нейрогипофиз (заднюю долю гипофиза) [18]. Во время перемещения нейросекреторных гранул под действием эндо- и экзопептидазы, монооксигеназы и лиазы провазопрессин расщепляется на три компонента: вазопрессин, нейрофизин II и гликопептид (копептин) [19, 20]. Эти компоненты играют важную роль в процессинге АДГ. В течение нескольких лет нейрофизин II рассматривался как белок-транспортер. Однако в дальнейшем было установлено, что он кодируется вместе с вазопрессинном одним геномом и является составной частью препрогормона, прогормона и высвобождается в кровообращение одновременно с вазопрессинном, но в свободном

состоянии [21]. Нейрофизин II биологически неактивен. Копептин — С-терминальная часть провазопрессина, состоящая из 39 аминокислот, с окончательно неизученной функцией [22, 23]. Предполагается, что копептин участвует во внутриклеточном процессинге провазопрессина и с помощью протеолиза вносит коррективы в структуру предшественника вазопрессина [24]. Вазопрессин аккумулируется в задней доле гипофиза в тельцах Гертлинга (пресинаптические цистерны в аксовазальных синапсах). Весь процесс от начала синтеза до заключительного этапа продолжается от 1 до 2 часов [25]. По мере необходимости вазопрессин поступает в кровь и достигает клеток-мишеней, таких как мускулатура кровеносных сосудов и матки, эпителий собирательных трубочек почек [23]. В крови и тканевой жидкости вазопрессин не связан с нейрофизином II, он легко проникает через стенки капилляров почечных клубочков. Разрушение вазопрессина осуществляется в головном мозге, печени и почках.

Кроме центральной нервной системы вазопрессин синтезируется в сердце [26] и надпочечниках [27]. В сердце повышение напряжения в стенке желудочков приводит к многократному увеличению синтеза АДГ. Источником АДГ в сердце является стенка коронарных сосудов или периваскулярная соединительная ткань [28]. Вазопрессин может нарушать расслабление желудочков и вызывать спазм коронарных артерий. Синтезированный в мозговом веществе надпочечников вазопрессин стимулирует секрецию катехоламинов и может способствовать гипертрофии коры надпочечников и усилению синтеза альдостерона.

Вазопрессин быстро метаболизируется аминопептидазами, находящимися в большинстве периферических тканей. Его период полувыведения составляет около 10 мин, но в определенных ситуациях может увеличиваться до 35 мин [29], а метаболический клиренс значительно зависит от почечного и печеночного кровотока. В физиологических условиях изменения метаболического клиренса оказывают незначительное влияние на концентрацию вазопрессина в крови вследствие адаптации нейросекреции [25]. У здоровых лиц в норме плазменная концентрация вазопрессина составляет 4 пг/мл. Гиперосмолярность крови увеличивает его концентрацию вплоть до 20 пг/мл, но максимальная плотность в моче наблюдается при уровне 5-7 пг/мл.

К сожалению, измерение вазопрессина радиоиммунологическим методом трудно выполнимо. Более чем 90% АДГ в крови связано с тромбоцитами [30], что приводит к его недооценке или в случае длительного хранения необработанных образцов крови —

к ошибочно завышенным уровням вазопрессина [31]. К тому же, вазопрессин нестойкий в изолированной плазме, даже при хранении при температуре -20°C [23], и вследствие его небольшого размера не может измеряться с помощью так называемого сэндвич-метода иммунологического анализа, поэтому измерение вазопрессина в рутинной клинической практике не выполняется. Вместе с тем в настоящее время развивается метод измерения копептина, отражающего количество секретируемого АДГ. Преимущества измерения прогормона над биологически активным пептидом включают отсутствие связывания с рецептором или взаимодействия с белками и более длинный период полувыведения, которые приводят к высоким плазменным уровням. Прогормон вазопрессина является также более стабильным в крови *ex vivo* в течение нескольких дней при комнатной температуре в сыворотке или плазме крови, и это позволяет применять его в клинической практике [21, 32].

Основным физиологическим стимулом, регулирующим секрецию АДГ, является повышение осмоляльности внеклеточной жидкости [33]. Вазопрессин секретируется при обнаружении чувствительными осморцепторами гипоталамуса даже незначительного изменения осмоляльности внеклеточной жидкости [34]. Осмотический порог для секреции вазопрессина соответствует среднему значению осмоляльности внеклеточной жидкости 280 мосм/кг. При снижении осмоляльности ниже порогового уровня секреция вазопрессина тормозится, что приводит к выведению большого объема максимально разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение осмоляльности плазмы, даже при значительном потреблении воды. Возрастание осмоляльности плазмы сопровождается прямо пропорциональным увеличением уровня вазопрессина в плазме крови. Так, возрастание осмоляльности плазмы на 2% приводит к увеличению концентрации АДГ в 2-3 раза. Таким образом, даже небольшой подъем осмоляльности плазмы вызывает увеличение секреции вазопрессина и, соответственно, повышение реабсорбции воды, что проявляется нарастанием осмоляльности мочи. При осмоляльности плазмы выше 290 мосм/кг возникает резкое чувство жажды [25].

На секрецию вазопрессина также оказывает влияние изменение объема циркулирующей крови и артериального давления [23]. Снижение этих параметров независимо от их причины (кровотечение, дефицит натрия, прием диуретиков или гипотензивных средств, СН, цирроз печени с асцитом, надпочечниковая недостаточность) увеличивает уровень вазопрессина в плазме. Изменения объема

циркулирующей крови и артериального давления воспринимаются соответственно волюморцепторами и барорецепторами. Их чувствительность намного ниже, чем у осморцепторов. В связи с этим лишь значительное снижение объема циркулирующей крови (как правило, такое, которое приводит к снижению артериального давления) вызывает увеличение секреции АДГ. Так, для стимуляции вазопрессина требуется снижение артериального объема, определяемого барорецепторами дуги аорты и каротидного синуса, составляющее более 10% [34]. Продемонстрировано, что уменьшение объема циркулирующей крови или артериального давления на 20-30% вызывает увеличение уровня вазопрессина в 20-30 раз, что превышает уровень, необходимый для максимальной реабсорбции воды.

На секрецию АДГ стимулирующее влияние оказывает ряд факторов, среди которых стресс, боль, тошнота, гипоксия, гиперкапния, гипогликемия, гипертермия, наркотические анальгетики (морфин), никотин и др. Секреция вазопрессина из нейрогипофизарных нейронов регулируется также различными медиаторами, такими как дофамин, серотонин, вещество P, простагландины, норадреналин, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота, глицин, гистамин, ангиотензин II, электролиты плазмы [35]. При этом норадреналин в низких концентрациях увеличивает секрецию вазопрессина [36], а в высоких ингибирует выделение АДГ [37]. Окись азота (NO) благодаря цГМФ является мощным нейрогуморальным ингибитором вазопрессина [10]. Напротив, предсердный натрийуретический пептид, γ -аминомасляная кислота и опиоиды подавляют секрецию АДГ.

Реализация эффектов АДГ осуществляется с помощью двух типов рецепторов: V_1 и V_2 [38]. Рецепторы вазопрессина, стимуляция которых усиливает выделение адренкортикотропного гормона аденогипофизом, не относятся ни к V_1 -, ни к V_2 -рецепторам. Однако они связаны с тем же механизмом внутриклеточной передачи сигнала, что и V_1 -рецепторы, а многие аналоги вазопрессина с сосудосуживающей активностью вызывают выделение адренкортикотропного гормона; поэтому V_1 -рецепторы были разделены на два подтипа: V_{1a} -рецепторы (сосуды и печень) и V_{1b} -рецепторы (кортикотропные клетки) [39]. Продемонстрировано, что через активацию V_{1a} и V_2 -рецепторов вазопрессин играет важную роль в различных физиологических процессах, в том числе регуляции жидкости организма, сосудистого тонуса и кардиоваскулярной контрактильности. V_{1a} -рецепторы (сосудистые) обнаружены на

гладких мышцах сосудов, кардиомиоцитах, в надпочечниках, миометрии, мочевом пузыре, на липоцитах, гепатоцитах, тромбоцитах, интерстициальных клетках мозгового вещества почки, прямых артериолах почки, эпителии корковых отделов собирательных трубочек, селезенке, яичках и различных отделах центральной нервной системы. V_{1b} -рецепторы (гипофизарные) расположены в аденогипофизе и мозговом веществе надпочечников, а V_2 -рецепторы (почечные) — на базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек почки. Многочисленные функции вазопрессина и его специфических подтипов рецепторов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рецепторы вазопрессина: локализация и эффекты [18, 40]

Рецептор	Локализация	Эффект
V_{1a}	Гладкомышечные клетки сосудов	Вазоконстрикция
	Кардиомиоциты	Положительная инотропия/митогенный эффект
	Тромбоциты	Стимуляция агрегации тромбоцитов
	Гепатоциты	Гликогенолиз
	Миометрий	Сокращение матки
V_{1b} (V_3)	Передняя доля гипофиза	Секреция адренкортикотропного гормона и β -эндорфина
	Собирательные трубочки почек	Появление аквапорина-2 водных каналов в апикальной мембране
Индукция синтеза аквапорина-2		
Реабсорбция свободной воды		
V_2	Эндотелий сосудов	Стимуляция секреции фактора фон Виллебранда и фактора VIII
	Гладкая мускулатура сосудов	Вазодилатация

В настоящее время описаны фармакологические свойства этих рецепторов, клонированы их гены [41-44] и определена аминокислотная последовательность. Рецепторы подтипов V_{1a} и V_{1b} связаны с фосфатидилинозитол- и 1,2-диацилглицерин-сигнальным путем (рис. 1). Связывание АДГ с V_1 -рецептором активирует сопряженный с ним G-белок, а тот в свою очередь стимулирует различные мембранные фосфолипазы. Активация фосфолипазы G-белком приводит к гидролизу фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата и 1,2-диацилглицерина. Инозитол-1,4,5-трифосфат, связываясь со своим рецептором

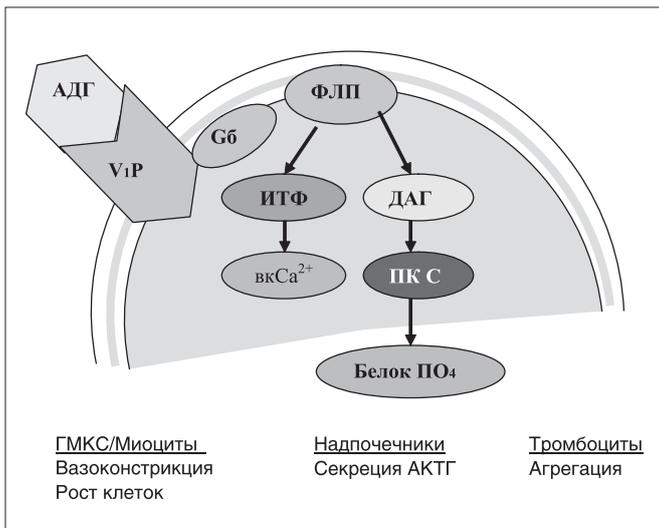


Рис. 1. Активация V₁-рецепторов вазопрессина

Связывание АДГ с V₁-рецептором (V₁P) стимулирует мембраносвязанную фосфолипазу (ФЛП) через стимуляцию G-белка (Gb), который в свою очередь приводит к образованию инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) и мобилизации внутриклеточного Ca²⁺ (vCa²⁺). Отдельный каскад фосфорилирования происходит через 1,2-диацилглицерин (ДАГ) и протеинкиназу С (ПК С), что приводит к реализации эффектов, таких как вазоконстрикция гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), рост клеток, секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и агрегации тромбоцитов [8].

на эндоплазматическом ретикулуме, открывает кальциевые каналы, что приводит к выходу кальция из внутриклеточных депо в цитоплазму. До конца не ясно как, но активация V₁-рецептора приводит также к увеличению входа кальция через мембранные кальциевые каналы. Связываясь с различными внутриклеточными белками, кальций активирует их, что и определяет клеточный ответ. Стимуляция V₁-рецепторов сопровождается и активацией фосфолипазы D, которая расщепляет другие фосфолипазы с образованием фосфатидной кислоты, из которой в итоге образуется 1,2-диацилглицерин, активирующий протеинкиназу С. Последняя фосфорилирует ряд регуляторных белков, определяющих клеточный ответ. Активация фосфолипазы A₂ приводит к отщеплению от фосфолипидов арахидоновой кислоты, которая далее превращается в простагландины и эпоксиэйкозатриеновые кислоты. Эйкозаноиды, действуя через соответствующие рецепторы, могут модулировать действие АДГ. Стимуляция V₁-рецепторов вызывает вазоконстрикцию, усиливает гликогенолиз, агрегацию тромбоцитов, секрецию адренокортикотропного гормона и рост гладкомышечных клеток сосудов [45, 46].

Связывания АДГ с V₂-рецепторами приводит к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ, что

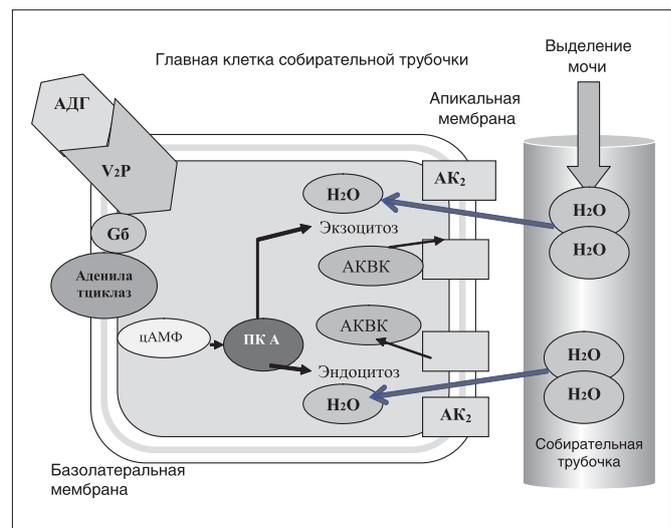


Рис. 2. Активация V₂-рецептора вазопрессина

Связывание АДГ с V₂-рецептором (V₂P) стимулирует G-связанный белок (Gb), который активирует аденилатциклазу, что в свою очередь вызывает образование цАМФ, активирующего протеинкиназу А (ПКА). Этот путь увеличивает экзоцитоз везикул, содержащих аквапорин водных каналов (АКВК), и ингибирует эндоцитоз везикул, что приводит к увеличенному образованию каналов аквапорина-2 (АК₂) и их встраиванию в апикальную мембрану. Это способствует увеличению проницаемости собирательной трубочки для воды [47, 48].

активирует протеинкиназу А. Протеинкиназа А фосфорилирует белок водных каналов аквапорин-2, запускает слияние внутриклеточных везикул, в мембрану которых встроены аквапорин-2, с апикальной мембраной главных клеток собирательных трубочек и тормозит возврат везикул внутрь клетки. При этом аквапорин-2 оказывается преимущественно в апикальной мембране клетки, а не во внутриклеточных везикулах. Все это многократно увеличивает проницаемость апикальной мембраны для воды [47, 48].

Для максимального концентрирования мочи нужно, чтобы в интерстиции внутреннего мозгового вещества была создана высокая концентрация мочевины. Стимуляция V₂-рецепторов увеличивает проницаемость собирательных трубочек внутреннего мозгового вещества для мочевины до 400%. Это связано с активацией чувствительного к вазопрессину переносчика мочевины — белка UT1, вероятно, после фосфорилирования протеинкиназой А. Скорость изменения проницаемости для воды и мочевины в ответ на АДГ разная, кроме того, АДГ не стимулирует встраивание внутриклеточных везикул, несущих UT1, в клеточную мембрану [49].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано повышение концентрации вазопрессина в

плазме крови при ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [50-53]. В ранних исследованиях с количественным определением биологической активности вазопрессина продемонстрировано, что у 50% больных с декомпенсированной ХСН смешанной этиологии уровни вазопрессина повышаются [54]. Позднее в исследованиях с применением радиоиммуноанализа для определения содержания вазопрессина Goldsmith и соавт. [55] продемонстрировали существенное повышение средних уровней вазопрессина в плазме крови у пациентов с СН ($11,6 \pm 5,5$ пг/мл) в сравнении с группой здоровых лиц ($5,3 \pm 2,3$ пг/мл). J.L. Rouleau и соавт. [56] проанализировали степень нейрогуморальной активации у 519 пациентов реестра SAVE (the Survival and Ventricular Enlargement Study) с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее или равна 40%), которым перед рандомизацией в среднем на 12-е сутки инфаркта миокарда измеряли уровни нейрогормонов в плазме крови. Продемонстрировано, что наряду с увеличением содержания в плазме крови норадреналина (301 ± 193 против 222 ± 87 пг/мл, $p < 0,001$), активности ренина ($3,0 \pm 3,7$ против $1,2 \pm 1,2$ нг/мл/ч, $p < 0,001$) и предсердного натрийуретического пептида (75 ± 75 против 21 ± 9 пг/мл, $p < 0,001$), концентрация аргинин-вазопрессина в плазме крови также возросла ($1,9 \pm 6,9$ против $0,7 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,001$) в сравнении с сопоставимой по возрасту контрольной группой. Установлено прогностическое значение плазменных уровней вазопрессина в популяции SAVE. Плазменные уровни вазопрессина через месяц после инфаркта миокарда были независимо связаны с неблагоприятным долговременным сердечно-сосудистым прогнозом, включающим развитие СН, повторного инфаркта миокарда и смерти. В других исследованиях подтверждена дисрегуляция уровней вазопрессина при СН [56]. G. Francis и соавт. [51] в рамках регистра SOLVD (the Studies of Left Ventricular Dysfunction) в исследовании с участием пациентов с фракцией выброса 35% и менее провели сравнение плазменного уровня вазопрессина в базальных условиях перед рандомизацией у 151 больного с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, 81 пациента с признаками СН и 56 здоровых лиц. Средние значения плазменных уровней вазопрессина значительно увеличивались у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ в сравнении с группой контроля ($p = 0,006$). Нейроэндокринная активация была наибольшей при наличии симптомов ХСН.

В обсервационном исследовании S. Neuhold и соавт. [57] оценили прогностическое значение копептина и провели сравнительный анализ с В-типом

натрийуретического пептида и аминоконцевым фрагментом его предшественника (NT-про-МНУП) у 786 пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). При регрессионном анализе ФК по NYHA оказался самым мощным предиктором 24-месячной летальности. Копептин оказался наиболее мощным предиктором смертности у больных с ХСН II ($p < 0,0001$) и III ($p < 0,0001$) ФК по NYHA. При IV ФК (по NYHA) более информативным в отношении прогноза оказалось содержание натрия в сыворотке крови, но копептин обладал независимой дополнительной информацией. Авторы заключили, что у пациентов с ХСН увеличенные уровни копептина ухудшают прогноз независимо от выраженности клинических признаков этого синдрома. По прогностической значимости копептин превосходил такие маркеры риска, как мозговой натрийуретический пептид и аминоконцевой фрагмент его предшественника (NT-про-МНУП).

A. Bergmann и соавт. [58] провели сравнение прогностического значения копептина с В-типом мозгового натрийуретического пептида у 137 пациентов с декомпенсированной ХСН, наблюдавшихся в течение последующих 12 месяцев. Анализ ROC кривых показал, что площади под операторскими характеристическими кривыми (ROC) для прогнозирования однолетней общей летальности были сходными для В-типа МНУП (0,716; 95% ДИ 0,633-0,790) и копептина (0,688; 95% ДИ 0,603-0,764). При многофакторном регрессионном анализе продемонстрировано, что увеличенные концентрации В-типа МНУП и копептина в плазме крови были самыми сильными предикторами смертности. Авторы заключили, что измерение копептина по прогностическим свойствам подобно определению МНУП для оценки однолетней летальности от всех причин при острой декомпенсации СН.

Эти данные подтверждают, что у пациентов с СН вазопрессин вносит вклад в гемодинамический ответ и, по-видимому, также играет роль в развитии и прогрессии этого синдрома (рис. 3). Повышение концентрации гормона наиболее часто наблюдается у пациентов, получающих диуретики, что может способствовать развитию гипонатриемии. Следует отметить, что большинство ранее проведенных исследований выполнены до широкого применения ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов. В недавнем исследовании плазменные уровни АДГ у пациентов со стабильной ХСН были ниже, чем в более ранних работах [59].

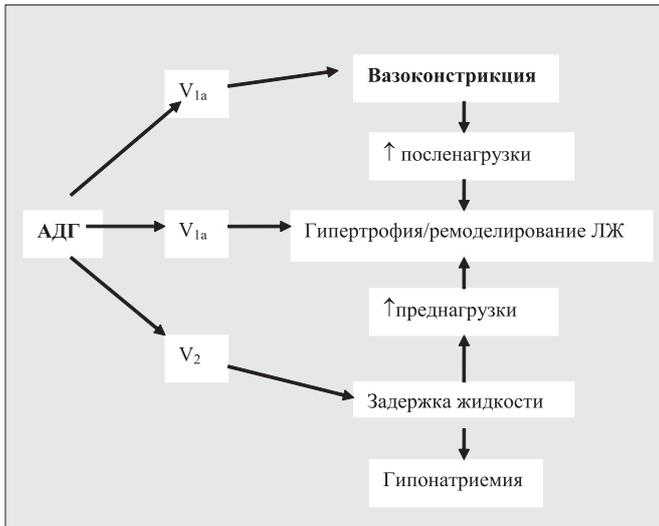


Рис. 3. Вазопрессин может ухудшать течение СН, неблагоприятно влияя на ремоделирование левого желудочка, увеличивая клинические признаки застоя и способствуя развитию гипонатриемии
Эффекты V_{1a} -рецепторов следующие: артериальная вазоконстрикция, увеличение посленагрузки и неблагоприятное влияние на структуру и функцию левого желудочка. Также возможно прямое влияние V_{1a} -рецепторов на миокард. Эффекты V_2 могут приводить к увеличению застоя по большому кругу кровообращения, оказывая неблагоприятное влияние на структуру и функцию миокарда через увеличение преднагрузки. Эффекты V_2 также приводят к гипонатриемии.

Роль вазопрессина в водном балансе. Основная функция АДГ – регуляция экскреции воды и соли почками [48]. В нормальных физиологических условиях вазопрессин играет важную роль в водном гомеостазе благодаря непрерывному контролю осмоляльности плазмы (рис. 4) [60].

В крови вазопрессин связывается с V_2 -рецепторами, расположенными на главных клетках собирательных трубочек почки (рис. 2) с последующей активацией белка связывания гуанинового нуклеотида, который в свою очередь активирует аденилатциклазу, увеличивающую внутриклеточный синтез цАМФ [48]. Образованный цАМФ затем активизирует протеинкиназу А, которая стимулирует синтез белка водных каналов аквапорина-2 и их перемещение к апикальной мембране собирательных трубочек почки [45]. Эти каналы позволяют свободной воде реабсорбироваться через апикальную мембрану собирательных трубочек, через осмотический градиент мозгового вещества почки для последующего возврата во внутрисосудистый кровоток [48]. Поэтому секреция АДГ модулирует проницаемость собирательных трубочек, в частности увеличивает реабсорбцию свободной воды, и в конечном счете ведет к уменьшению осмоляльности

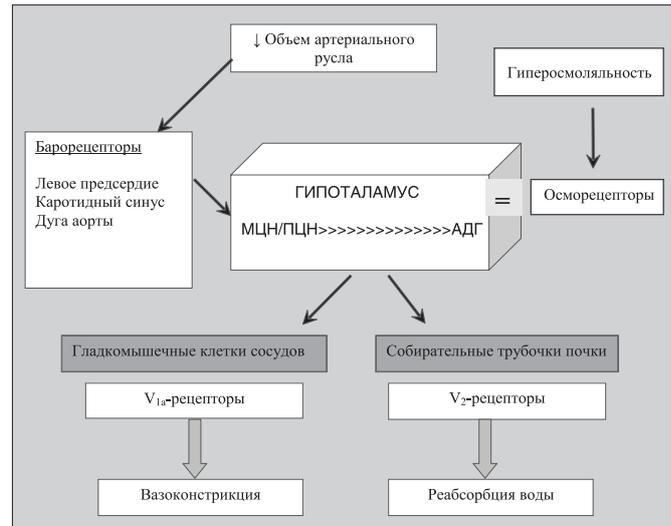


Рис. 4. Регуляция водного баланса вазопрессин
Осморецепторы, расположенные в переднелатеральной части гипоталамуса, обнаруживают уменьшение осмоляльности в крови и таким образом стимулируют образование вазопрессина. Барорецепторы, находящиеся в левом предсердии, каротидном синусе и дуге аорты выявляют снижение объема артериального русла и стимулируют магноцеллюлярные (МЦН) и парвоцеллюлярные нейроны (ПЦН) с образованием вазопрессина. V_{1a} -рецепторы, находящиеся на гладкомышечных клетках сосудов, определяют увеличение уровней вазопрессина и вызывают вазоконстрикцию. Вазопрессин также стимулирует V_2 -рецепторы, расположенные в собирательных трубочках почек, которые вызывают реабсорбцию свободной воды.

плазмы. Кроме того, активация V_2 -рецепторов вызывает как быстрое, так и отсроченное увеличение реабсорбции NaCl в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Это в свою очередь усиливает работу поворотной-противоточной системы, еще больше увеличивает осмоляльность и повышает реабсорбцию воды. Предполагается, что это связано с нарастанием уровня цАМФ, активацией протеинкиназы А, что приводит к быстрому ускорению синтеза переносчика $Na^+-K^+-2Cl^-$ [8].

У пациентов с СН и соответствующими изменениями центральной гемодинамики регуляция вазопрессина не может быть объяснена только осморегуляцией, поскольку у них продемонстрировано несоответствие между содержанием вазопрессина в крови и значительным снижением осмоляльности плазмы [61]. Несмотря на уменьшение плазменной осмоляльности у пациентов с СН, отмечено увеличение плазменной концентрации вазопрессина наряду с гипонатриемией. Это увеличение секреции вазопрессина можно частично объяснить механорецепторами (т.е. барорецепторами),

которые стимулируются вторично в ответ на значительное снижение артериального давления не менее чем на 10% [60]. Таким образом, у больных с СН наблюдается тенденция к увеличению общей секреции вазопрессина даже при сниженной осмоляльности плазмы в сравнении со здоровыми лицами. Повышенные плазменные концентрации вазопрессина, наблюдаемые у больных с СН, которые являются результатом активации осморорецепторов и барорецепторов, направлены на замедление экскреции свободной воды [62]. Механизм этих изменений обусловлен стимуляцией V_2 -рецепторов почек и увеличением экспрессии белка водных каналов аквапорина-2, встраивающегося в клеточные мембраны главных клеток собирательных трубочек почки, способствуя абсорбции свободной воды и последующему снижению уровней натрия в крови. При СН увеличение плазменной концентрации вазопрессина ассоциируется с уменьшением экскреции свободной от электролитов воды [47, 48]. Так, у крыс с увеличенным конечным диастолическим давлением ЛЖ и сниженной концентрацией натрия в крови значительно увеличивалась экспрессия мРНК и белка аквапорина-2 в сравнении с крысами с компенсированной СН [63]. Увеличенное число водных каналов аквапорина-2 в собирательных трубочках почек, очевидно, способствует задержке свободной воды и развитию гипонатриемии [48]. Постоянная стимуляция вазопрессина, ведущая к чрезмерной задержке свободной воды, несмотря на гипоосмоляльность плазмы, способствует увеличению задержки жидкости (отечного синдрома). Однако прямое влияние вазопрессина на исходы при СН изучено недостаточно. В эксперименте продемонстрировано, что селективный антагонист V_2 -рецепторов вазопрессина вызывает значительный акварезис [64]. У больных с СН антагонист V_2 -рецепторов вызывал дозозависимое увеличение экскреции свободной от электролитов воды и увеличение концентрации натрия в плазме и плазменной осмоляльности [65, 66]. В исследовании P. Martin и соавт. [67] установили снижение уровней белка аквапорина-2 в моче, таким образом подтвердив, что акварезис был связан со снижением экспрессии аквапорина-2 на уровне собирательных трубочек почки. Кроме того, отмечено, что антагонизм вазопрессина на уровне V_2 -рецепторов последовательно связан с коррекцией уровня натрия в крови у пациентов с гипонатриемией вследствие различных причин [68-71].

Регуляция сосудистого тонуса. Кроме почечных эффектов, осуществляемых через V_2 -рецепторы вазопрессина в ответ на изменение осмоляльности

плазмы, вазопрессин также участвует в регуляции сосудистого тонуса через V_{1a} -рецепторы, расположенные на гладкомышечных клетках сосудов. С одной стороны, стимуляция секреции вазопрессина происходит в ответ на обнаружение барорецепторами легочной артерии (барорецепторы системы низкого давления) снижения давления, в частности при дегидратации, выраженной артериальной гипотонии или шоке [72]. С другой – обнаруживаемое увеличение давления барорецепторами аорты и сонных артерий (барорецепторы системы высокого давления) приводит к снижению образования и секреции вазопрессина. В ответ на незначительное уменьшение артериального, венозного и внутрисердечного давления стимуляция V_{1a} -рецепторов вазопрессина приводит к выраженной артериальной вазоконстрикции и увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. В исследовании *in vitro* продемонстрирована выраженная вазоконстрикторная активность вазопрессина, опосредуемая V_{1a} -рецепторами. Предполагается также не прямое действие через V_1 -рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, локально ингибирующих образование оксида азота (NO) [73]. В физиологических условиях вазоконстрикторное действие менее выражено в мезентериальных, коронарных и мозговых сосудистых бассейнах [74-76]. В очень низких концентрациях вазопрессин вызывает вазодилатацию в некоторых сосудистых регионах [15]. Установлено, что вазопрессин вызывает вазодилатацию легочной артерии как в физиологических условиях, так и при гипоксии [77-79]. Механизм вазодилатации может быть объяснен образованием оксида азота (NO) на уровне эндотелиальных клеток [46, 80]. Следует отметить, что вазопрессин потенцирует контрактильный эффект других вазопрессорных агентов [81]. У здоровых лиц, тем не менее, физиологическое увеличение секреции вазопрессина обычно не приводит к существенному увеличению артериального давления, так как вазопрессин также потенцирует барорефлексы в ответ на увеличение общего периферического сосудистого сопротивления [72]. Активация барорефлексов, опосредуемая стимуляцией V_2 -рецепторов, ведет к снижению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса и способствует поддержанию постоянства артериального давления [82, 83]. Поэтому у здоровых лиц секреция вазопрессина увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление без увеличения артериального давления через стимуляцию как V_{1a} -, так и V_2 -рецепторов [82]. Изменение артериального давления происходит лишь в том случае, когда достигаются

концентрации вазопрессина, превышающие физиологические, и V_{1a} -активированное увеличение общего периферического сосудистого сопротивления превышает V_2 -активированное потенцирование барорефлексов [82].

У пациентов с СН продемонстрированы существенные нарушения гемодинамики даже при незначительном увеличении концентрации вазопрессина в крови [52, 72]. Так, внутривенная инфузия вазопрессина пациентам с СН значительно увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление и давление заклинивания в легочных капиллярах, тогда как сердечный выброс и ударный объем уменьшаются дозозависимым способом [52]. Изменения параметров центральной гемодинамики наблюдались при концентрации вазопрессина в плазме крови 99-63 пг/мл, в то время как его концентрация в исходных условиях составляла 6,5 пг/мл [52]. Следует отметить, что отмеченные изменения гемодинамики происходили при отсутствии существенных изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений за исключением наиболее высоких концентраций вазопрессина [52]. Предполагается, что вазопрессин оказывает влияние на показатели гемодинамики прямым и косвенным способами. При стимуляции барорецепторов, вазопрессин косвенно увеличивает объем циркулирующей крови посредством задержки воды через активацию V_2 -рецепторов (рис. 3). Увеличение венозного объема крови может впоследствии увеличить преднагрузку и привести к увеличению давления заклинивания в легочных капиллярах и давления наполнения ЛЖ. Вторичное увеличение посленагрузки через стимуляцию V_{1a} -рецепторов (рис. 3) и последующая артериальная вазоконстрикция также вносят вклад в изменения гемодинамики, связанные с АДГ [72]. Предполагается, что существенное увеличение общего периферического сосудистого сопротивления при увеличенных концентрациях вазопрессина, наблюдаемых у больных с СН, по-видимому, способствуют снижению сердечного выброса [55]. Кроме того, данные, подтверждающие участие вазопрессина в неблагоприятных изменениях гемодинамики при СН, получены в исследованиях с применением селективных антагонистов V_{1a} -рецепторов вазопрессина. Продемонстрировано существенное улучшение общего периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса у пациентов после введения антагониста вазопрессина, но только в случае, если уровни вазопрессина в плазме были повышены [84].

Влияние вазопрессина на контрактильность миокарда. Экспериментально установлено, что концентрация вазопрессина в плазме крови ассоциируется как с положительным, так и отрицательным инотропным эффектом на сердце. Так, у здоровых анестезированных собак при концентрации вазопрессина, превышающей физиологические значения, отмечено существенное снижение контрактильности миокарда и коронарного кровотока [83]. Продемонстрировано снижение контрактильной функции при увеличении коронарной ишемии вторично к существенной, опосредованной V_{1a} -рецепторами, коронарной вазоконстрикции, индуцированной инфузией вазопрессина. Однако в эксперименте у крыс при скорости инфузии вазопрессина, соответствующей физиологическим значениям (50-100 пг/мл), и поддержании коронарной перфузии продемонстрирован положительный инотропный ответ [79]. Снижение сократимости миокарда наблюдалось только при инфузии доз, превышающих физиологические концентрации вазопрессина (400-500 пг/мл) [79]. В экспериментах на сердце морских свинок продемонстрировано снижение силы сокращений при введении больших концентраций вазопрессина; однако это снижение было кратковременным с пиком эффекта на 1-2 мин [85]. Предполагается, что эффекты вазопрессина на сократимость миокарда ассоциируются с V_{1a} -рецепторами, поскольку установлено, что селективные ингибиторы V_{1a} -рецепторов прямо снижают сократимость миокарда, связанную с инфузией вазопрессина в высоких дозах [85, 79]. Показано, что эффекты вазопрессина на сократимость миокарда наблюдались только при введении вазопрессина в концентрациях, значительно превышающих физиологические. Поэтому у здоровых лиц незначительное транзитное увеличение сократимости миокарда может наблюдаться в ситуациях, когда концентрации вазопрессина возрастают в пределах нормальных физиологических значений, с уменьшением сократимости только при достижении концентраций, превышающих физиологические.

Влияние вазопрессина на кардиомиоциты. Имеются данные, подтверждающие, что вазопрессин может вызвать структурные изменения миокарда [87, 88]. В соответствии с экспериментальными данными в культуре клеток миокарда новорожденных крыс предполагается, что вазопрессин стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов, увеличивая синтез белка и клеточного роста, не влияя на клеточное деление кардиомиоцитов [88, 89]. Существенное увеличение синтеза белка также продемонстрировано в интактном миокарде на моделях животных [87, 90].

В исследовании установлено развитие гипертрофии миокарда при стимуляции V_{1a} -рецепторов в изолированном перфузируемом сердце крыс, подтверждая, что результаты, полученные в эксперименте с неонатальными кардиомиоцитами, определяются также в клетках взрослых [90]. Кроме того, активация V_{1a} -рецепторов была существенно связана с гипертрофией ЛЖ и отложением коллагена у спонтанно гипертензивных крыс [87]. Эти процессы прежде всего V_{1a} -опосредованы, поскольку стимуляция гипертрофии и отложение коллагена существенно уменьшались специфическими антагонистами V_{1a} -рецепторов [87, 89].

Механизм, ведущий к развитию гипертрофии, очевидно, не зависит от цАМФ-зависимого пути перегрузки давлением, которая развивается вторично к стимуляции V_2 -рецепторов, но скорее является следствием увеличения внутриклеточных концентраций Ca^{2+} и активности протеинкиназы С [88, 89]. Продемонстрировано, что антагонизм V_{1a} -рецепторов миокарда приводит к увеличению концентрации внутриклеточного кальция, вызывающего активацию митоген-активированной протеинкиназы и протеинкиназы С. Предполагается, что протеинкиназы являются важным звеном в опосредовании роста клеток гипертрофированного миокарда [90-92]. Многочисленные исследования указывают на протеинкиназу С как внутриклеточный медиатор гипертрофического роста через вторичную активацию генов раннего или немедленного ответа [89, 93]. Протоонкогены *c-fos* и *c-jun* занимают центральное место в этом процессе и, по всей вероятности, ответственны за транскрипцию протеинов, играющих ключевую роль в гипертрофии миокарда [89]. Показано, что вазопрессин увеличивает экспрессию мРНК *c-fos* в культуре кардиомиоцитов новорожденных крыс [89]. При этом ингибирование вазопрессина веществом, действующим как на V_{1a} -, так V_2 -рецепторы, подавляло активность митоген-активированной протеинкиназы в кардиомиоцитах крыс [90-92]. В целом роль активации вазопрессина при ремоделировании сердца остается недостаточно изученной и требует дальнейших исследований. Имеющиеся данные подтверждают, что стимуляция V_{1a} -рецепторов может вызывать гипертрофию миокарда при определенных условиях; однако это остается подтвердить у больных с СН.

Другие эффекты вазопрессина. Вазопрессин, активируя V_2 -рецепторы, вызывает увеличение плазменных уровней фактора VIII и фактора фон Виллебранда [94]. В высоких дозах АДГ приводит к сокращению гладкомышечных клеток матки (через рецепторы окситоцина) и желудочно-кишечного

тракта (через V_1 -рецепторы). В дозах, превышающих физиологические, вазопрессин вызывает агрегацию тромбоцитов посредством стимуляции V_1 -рецепторов тромбоцитов [95, 96]. Стимуляция V_1 -рецепторов гепатоцитов усиливает гликогенолиз [46]. Насколько эти эффекты значимы для организма, окончательно не изучено.

Взаимодействие с другими нейрогормонами. Водный гомеостаз и сосудистое сопротивление при СН в значительной степени определяются взаимодействием нейрогуморальных систем, в частности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, вазопрессина и эндотелина-1. Продемонстрировано увеличение концентрации норадреналина и вазопрессина в плазме крови у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, а также у пациентов с симптоматической ХСН [51]. Уменьшение артериального давления стимулирует барорецепторную активацию симпатико-адреналовой системы, что ведет к секреции норадреналина. Такое увеличение концентрации норадреналина ведет к быстрому повышению сократимости миокарда и способствует периферической и почечной вазоконстрикции. При этом постоянная гиперактивация симпатико-адреналовой системы способствует гипертрофии и структурным изменениям миокарда [1]. Последующая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы стимулирует секрецию альдостерона и ангиотензина II, что ведет к быстрому увеличению задержки натрия и воды, а постоянная стимуляция этой системы способствует гипертрофии миокарда и ремоделированию сердца [81]. Синтез АДГ активируется как симпатико-адреналовой, так и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами [1]. Симпатико-адреналовая система приводит к стимуляции барорефлексов, приводящих к синтезу и секреции вазопрессина [1]. В эксперименте продемонстрировано, что внутримозговая инъекция ангиотензина II крысам приводила к существенному увеличению концентрации вазопрессина в плазме крови [97]. Эндотелин-1, другой мощный вазоконстрикторный нейрогормон, также стимулирует секрецию вазопрессина [98]. Его вазоконстрикторные свойства не изменяли показатели гемодинамики у больных с СН, однако величина ангиотензина II и норадреналина оказывала существенное влияние на эти параметры [50]. Даже при низких физиологических концентрациях (<5 пг/мл) АДГ значительно потенцирует гемодинамические и почечные эффекты и ангиотензина II, и норадреналина. Установлено, что гемодинамические эффекты вазопрессина и его

влияние на ремоделирование сердца увеличиваются при ингибировании симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [72, 99], подтверждая потенциальное влияние увеличенных концентраций вазопрессина у больных с СН, получающих лечение β -блокаторами и ингибиторами АПФ.

Clair и соавт. [99] продемонстрировали важный аддитивный эффект активации V_{1a} -рецепторов вазопрессина и AT_1 -рецепторов ангиотензина II на маркеры ремоделирования сердца у свиней с ХСН, индуцированной электрокардиостимуляцией. Установлено, что только двойная блокада V_{1a} -рецепторов вазопрессина и AT_1 -рецепторов ангиотензина II с помощью SR49069 (селективный антагонист V_{1a} -рецепторов вазопрессина) и ирбесартана (антагонист AT_1 -рецепторов ангиотензина II), соответственно, приводила к улучшению контрактильности ЛЖ, подтверждая важную и аддитивную роль обеих нейрогуморальных систем в ремоделировании сердца у больных с систолической дисфункцией ЛЖ.

Таким образом, АДГ является пептидным гормоном нейрогипофиза, секретлируемым задней долей гипофиза прежде всего для поддержания плазменной осмоляльности через регуляцию свободной воды почками. Вазопрессин также принимает участие в поддержании сосудистого тонуса посредством влияния на гладкомышечные клетки сосудов. Для поддержания физиологического равновесия, АДГ быстро и транзиторно активируется в ответ на увеличение плазменной осмоляльности и уменьшение внутрисосудистого давления. При ХСН синтез и секреция АДГ существенно увеличиваются, о чем свидетельствует повышенная концентрация вазопрессина в плазме крови у этих пациентов. Предполагается, что у больных с СН секреция АДГ не связана с осмотическим балансом, поскольку концентрация вазопрессина в плазме крови остается повышенной, несмотря на снижение плазменной осмоляльности и плазменной концентрации натрия. Патологическая роль V_1 -рецепторов при СН остается недостаточно изученной. Длительная активация V_2 -рецепторов в собирательных трубочках почек, вероятнее всего, способствует снижению клиренса свободной воды, часто наблюдаемого у этих пациентов. Чрезмерная реабсорбция свободной воды независимо от натрия может вносить вклад в развитие длительной перегрузки объемом, дальнейшей гипонатриемии и симптомам задержки жидкости, которые в свою очередь связаны с неблагоприятным прогнозом.

Литература

- Schrier R.W., Abraham W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 577-585.
- Oliver H., Shafer E. On the physiological action of extracts of the pituitary body and certain other glandular organs // *J. Physiol. (Lond.)*. – 1895. – Vol. 18. – P. 277-279.
- Laszlo F.A., Laszlo F., De Wield D. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – Vol. 43. – P. 73-108.
- Du Vigneaud V., Gash D., Katsoyannis P.G. A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine vasopressin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76. – P. 4751-4752.
- Dunser M.W., Lindner K.H., Wenzel V. A century of arginine vasopressin research leading to new therapeutic strategies // *Anesthesiology*. – 2006. – Vol. 105. – P. 444-445.
- Argenziano M., Chen J.M., Cullinane S. et al. Arginine vasopressin in the management of vasodilatory hypotension after cardiac transplantation. *J. Heart Transplant.* 1999. – Vol. 18. – P. 814-817.
- Chen J.M., Cullinane S., Spanier T.B. et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors // *Circulation*. – 1999. – Suppl. – P. II244-II246.
- Finley J.J., Konstam M.A., Udelson J.E. Arginine Vasopressin Antagonists for the Treatment of Heart Failure and Hyponatremia // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 410-421.
- Gold J., Cullinane S., Chen J. et al. Vasopressin in the treatment of milrinone induced hypotension in severe heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 85. – P. 506-508.
- Holmes C.L., Patel B.M., Russell J.A. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 989-999.
- Krismer A.C., Wenzel V., Mayr V.D. et al. Arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation and vasodilatory shock: current experience and future perspectives // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2001. – Vol. 7. – P. 157-169.
- Landry D.W., Levin H.R., Gallant E.M. et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95. – P. 1122-1125.
- Malay M.B., Ashton R.C., Landry D.W., Townsend R.N. Low dose of vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock // *J. Trauma*. – 1999. – Vol. 47. – P. 699-703.
- Morales D.L., Gregg D., Helman D.N. et al. Arginine vasopressin in the treatment of 50 patients with post cardiotomy vasodilatory shock // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69. – P. 102-106.
- Okamura T., Toda M., Ayajiki K., Toda N. Receptor subtypes involved in relaxation and contraction by arginine vasopressin in canine isolated short posterior ciliary arteries // *J. Vasc. Res.* – 1997. – Vol. 34. – P. 464-472.
- Goldsmith S.R. The role of vasopressin in congestive heart failure // *Cleve Clin J. Med.* 2006 Sep; 73 Suppl 3: S19-23.
- Paillard M., Froissard M., Blanchard A. et al. Extracellular water and osmolality [in French] // *Encycl. Mèd. Chir. (Elsevier, Paris) Endocrinologie-Nutrition*. – 1995. – Vol. 352. – P. 11.
- Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V_1a and V_2 receptor-mediated effects // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 372-390.
- de Bree F.M., Burbach J.P. Structure-function relationships of the vasopressin prohormone domains // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 18. – P. 173-191.
- Land H., Schütz G., Schmale H., Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor // *Nature*. – 1982. – Vol. 295. – P. 299-303.
- Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin // *Clinical Chemistry*. 2006. – Vol. 52. – P. 112-119.
- Gines P., Abraham W.T., Schrier R.W. Vasopressin in pathophysiological states // *Semin. Nephrol.* – 1994. – Vol. 14. – P. 384-397.
- Robertson G.L. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2001. – Vol. 30. – P. 671-694.
- Barat C., Simpson L., Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus // *Biochemistry* 2004. – Vol. 43. – P. 8191-8203.
- Nicolet-Barousse L., Sharshar T., Paillard M. et al. Vasopressin: a hormone with multiple functions [in French] // *Mèd. Thèr. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 7. – P. 757-764.
- Hupf H., Grimm D., Riegger G.A., Schunkert H. Evidence for a vasopressin system in the rat heart // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 84(3): 365-70.
- Guillon G., Derick S., Pena A. et al. The discovery of novel vasopressin V_1b receptor ligands for pharmacological, functional and structural investigations // *Neuroendocrinol.* – 2004. – Vol. 16(4). – P. 356-61.

28. Konstam M.A., Gheorghiadu M., Burnett J.C. et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297. – P. 1319-1331.
29. Czaczkes J.W. Physiologic studies of antidiuretic hormone by its direct measurement in human plasma // *J. Clin. Invest.* – 1964. – Vol. 43 – P. 1625-1640.
30. Preibisz J.J., Sealey J.E., Laragh J.H. et al. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure // *Hypertension*. – 1983. – Vol. 5. – P. 1129-1138.
31. Kluge M., Riedl S., Erhart-Hofmann B. et al. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine⁸-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol. 45. – P. 98-103.
32. Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients // *Peptides*. – 2005. – Vol. 26. – P. 2500-2504.
33. Mitchell S.L.M., Hunter J.M. Vasopressin and its antagonists: what are their roles in acute medical care? // *British Journal of Anaesthesia*. – 2007. – Vol. 99 (2). – P. 154-158.
34. Mutlu G.M., Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 1276-1291.
35. Sklar A.H., Schrier R.W. Central nervous system mediators of vasopressin release // *Physiol. Rev.* 1983. – Vol. 63. – P. 1243-1280.
36. Leng G., Brown C.H., Russell J.A. Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells // *Prog Neurobiol.* – 1999. – Vol. 57. – P. 625-655.
37. Day T.A., Randle J.C., Renaud L.P. Opposing α - and β -adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of norepinephrine on supraoptic vasopressin neurons in vivo // *Brain Res.* 1985. – Vol. 358 – P. 171-179.
38. Carmichael M.C., Kumar R. Molecular biology of vasopressin receptors // *Semin Nephrol.* 1994. – Vol. 14. – P. 341-348.
39. Jard S. Mechanisms of action of vasopressin and vasopressin antagonists // *Kidney Int. Suppl.* 1988. – Vol. 26. – P. S38-S42.
40. Jackson E.K. Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In: Goodman L.S., Gilman A., Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L., eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006: 2021
41. Hasan K.N., Shoji M., Sugimoto K. et al. Association of novel promoter single nucleotide polymorphisms in vasopressin V1a receptor gene with essential hypertension in nonobese Japanese // *J. Hum. Hypertens.* – 2007. – Vol. 21(10). – P. 825-827.
42. Hereць С.В., Morel G.R., Bellini M.J. et al. The neuroendocrine system as a model to evaluate experimental gene therapy // *Curr. Gene Ther.* – 2006. – Vol. 6(1). – P. 125-129.
43. Lolait L.J., Stewart L.Q., Jessop D.S. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in mice lacking functional vasopressin V1b receptors // *Endocrinology*. -2007. – Vol. 148(2). – P. 849-856.
44. Wu S., Birnbaumer M., Guan Z. Phosphorylation analysis of G protein-coupled receptor by mass spectrometry: identification of a phosphorylation site in V2 vasopressin receptor. // *Anal. Chem.* 2008. – Vol. 80(15). – P. 6034-6037.
45. Penit J., Faure M., Jard S. Vasopressin and angiotensin II receptors in rat aortic smooth muscle cells in culture // *Am. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 244. – P. E72-E82.
46. Thibonnier M. Vasopressin receptor antagonists in heart failure // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 3. – P. 683-687.
47. Kalra P.R., Anker S.D., Coats A.J. Water and sodium regulation in chronic heart failure: the role of natriuretic peptides and vasopressin // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 495-509.
48. Nielsen S., Kwon T.H., Christensen B.M. et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 647-663.
49. Costello-Boerrigter L.C., Smith W.B., Boerrigter G. et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – Vol. 290 – P. F273-F278.
50. Creager M.A., Faxon D.P., Cutler S.S. et al. Contribution of vasopressin to vasoconstriction in patients with congestive heart failure: comparison with the renin-angiotensin system and the sympathetic nervous system // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 7. – P. 758-765.
51. Francis G.S., Benedict C., Johnstone D.E. et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – P. 1724-1729.
52. Goldsmith S.R., Francis G.S., Cowley A.W. et al. Hemodynamic effects of infused arginine vasopressin in congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 8. – P. 779-783.
53. Riegger G.A.J., Liebau G., Kochsiek K. Antidiuretic hormone in congestive heart failure // *Am. J. Med.* – 1982. – Vol. 72. – P. 49-52.
54. Yamane Y. Plasma ADH level in patients with chronic congestive heart failure // *Japan. Circ. J.* – 1968. – Vol. 32. – P. 745-759.
55. Goldsmith S.R. Vasopressin therapeutic target in congestive heart failure? // *J. Card. Fail.* – 1999. – Vol. 5. – P. 347-356.
56. Rouleau J.L., Packer M., Moye L. et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 583-591.
57. Neuhold S., Huelsmann V., Strunk G. et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. Prediction of Death at Different Stages of the Disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 266-272.
58. Gegenhuber A., Struck J., Dieplinger B. et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure // *J. Card. Fail.* – 2007. – Vol. 13 (1). – P. 42-49.
59. Udelson J.E., Smith W.B., Hendrix G.H. et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2417-2423.
60. Guyton A.C. The kidneys and body fluids. In: Guyton A.C., Hall J.E., editors. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. – P. 308-372.
61. Goldsmith S.R., Gheorghiadu M. Vasopressin antagonism in heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1785-1791.
62. Szatalowicz V.L., Arnold P.E., Chaimovitz C. et al. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1981. – Vol. 305. – P. 263-266.
63. Xu D.L., Martin P.Y., Ohara M. et al. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. – P. 1500-1505.
64. Chan P.S., Coupet J., Park H.C. et al. VPA-985, a nonpeptide orally active and selective vasopressin V2 receptor antagonist. In: Zingg H.H., Bourque C.W., Bichet D.G., eds. *Vasopressin and Oxytocin: Molecular, Cellular, and Clinical Advances*. New York, NY: Plenum; 1998; 449: 439-443. *Advances in Experimental Medicine and Biology series*.
65. Abraham W.T., Shamshirsaz A.A., McFann K. et al. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1615-1621.
66. Udelson J.E., McGrew F.A., Flores E. et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2151-2159.
67. Martin P.Y., Abraham W.T., Lieming X. et al. Selective V2-receptor vasopressin antagonism decreases urinary aquaporin-2 excretion in patients with chronic heart failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 2165-2170.
68. Gheorghiadu M., Gattis W.A., O'Connor C.M. et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) Investigators. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1963-1971.
69. Schrier R.W. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. S47-S53.
70. Wong F., Blei A.T., Blendis L.M., Thuluvath P.J. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology*. 2003. – Vol. 37. – P. 182-191.
71. Zeltser D., Rosansky S., van Rensburg H. et al. for the Conivaptan Study Group. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euolemic and hypervolemic hyponatremia // *Am. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 447-457.
72. Goldsmith S.R. Vasopressin as vasopressor // *Am. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – P. 1213-1219.
73. Kusano E., Tian S., Umino T. et al. Arginine vasopressin inhibits interleukin-1 beta-stimulated nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate production via the OXT receptor in cultured rat vascular smooth muscle cells // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15. – P. 627-632.
74. Altura B.M. Dose-response relationships for arginine vasopressin and synthetic analogs on three types of rat blood vessels: possible evidence for regional differences in vasopressin receptor sites within a mammal // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1975. – Vol. 193. – P. 413-423.

75. Kerr J.C.; Jain K.M.; Swan K.G.; Rocko J.M. Effects of vasopressin on cardiac output and its distribution in the subhuman primate. *J Vasc Surg.* 1985. — Vol. 2. — P. 443-449.
76. Liard J.F., Deriaz O., Schelling P., Thibonnier M. Cardiac output distribution during vasopressin infusion or dehydration in conscious dogs // *Am. J. Physiol.* — 1982. — Vol. 243. — P. H663-H669.
77. Eichinger M.R., Walker B.R. Enhanced pulmonary arterial dilation to arginine vasopressin in chronically hypoxic rats // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267. — P. H2413-H2419.
78. Jin H.K., Chen Y.F., Yang R.H. et al. Vasopressin lowers pulmonary artery pressure in hypoxic rats by releasing atrial natriuretic peptide // *Am. J. Med. Sci.* — 1989. — Vol. 298. — P. 227-236.
79. Walker B.R., Haynes J., Wang H.L., Voelkel N.F. Vasopressin-induced pulmonary vasodilation in rats // *Am. J. Physiol.* — 1989. — Vol. 257. — P. H415-H422.
80. Okamura T., Ayajiki K., Fujioka H., Toda N. Mechanisms underlying arginine vasopressin-induced relaxation in monkey isolated coronary arteries // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17. — P. 673-678.
81. Karmazyn M., Manku M.S., Horrobin D. Changes of vascular reactivity induced by low vasopressin concentrations: interactions with cortisol and lithium and possible involvement of prostaglandins // *Endocrinology.* — 1978. — Vol. 102. — P. 1230-1236.
82. Ebert T.J., Cowley A.W., Skelton M. Vasopressin reduces cardiac function and augments cardiopulmonary baroreflex resistance increases in man // *J. Clin. Invest.* — 1986. — Vol. 77. — P. 1136-1142.
83. Sampey D.B., Burrell L.M., Widdop R.E. Vasopressin V2 receptor enhances gain of baroreflex in conscious spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. R872-R879.
84. Kramer B.K., Schweda F., Riegger G.A. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure // *Am J Med.* 1999. — Vol. 106. — P. 90-96.
85. Fujisawa S., Iijima T. On the inotropic actions of arginine vasopressin in ventricular muscle of the guinea pig heart // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 81. — P. 309-312.
87. Bird E., Sasseville V., Dorso C. et al. Significant reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHR) treated with a V1a receptor antagonist [abstract] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104 (2 Suppl). — P. 186
88. Tahara A., Tomura Y., Wada K. et al. Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced protein synthesis in neonatal rat cardiomyocyte // *Cardiovasc. Res.* — 1998. — Vol. 38. — P. 198-205.
89. Nakamura Y., Haneda T., Osaki J., et al. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V1A receptor // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 391. — P. 39-48.
90. Fukuzawa J., Haneda T., Kikuchi K. Arginine vasopressin increases the rate of protein synthesis in isolated perfused adult rat heart via the V1 receptor // *Mol. Cell. Biochem.* — 1999. — Vol. 195. — P. 93-98.
91. Nakamura Y., Haneda T., Osaki J. et al. Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V (1A) receptor // *Eur J Pharmacol.* — 2000. — Vol. 391. — P. 39-48.
92. Tahara A., Tomura Y., Wada K. et al. Effect of YM087, a potent nonpeptide vasopressin antagonist, on vasopressin-induced hyperplasia and hypertrophy of cultured vascular smooth-muscle cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 30. — P. 759-766.
93. van der Bent V., Church D.J., Vallotton M.B. et al. Arginine vasopressin and protein kinase C in vasopressin-induced prostacyclin and ANP release in rat cardiomyocytes // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266. — P. H597-605.
94. Gueugniaud P.Y., David J.S., Chanzy E. et al. Vasopressin and epinephrine vs. epinephrine alone in cardiopulmonary resuscitation // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359(1). — P. 21-30.
95. Haslam R.J., Rosson G.M. Aggregation of human blood platelets by vasopressin // *Am. J. Physiol.* — 1972. — Vol. 223. — P. 958-967.
96. Leung F.W., Jensen D.M., Guth P.H. Endoscopic demonstration that vasopressin but not propranolol produces gastric mucosal ischaemia in dogs with portal hypertension // *Gastrointest Endosc.* — 1988. — Vol. 34. — P. 310-313.
97. Shoji M., Kimura T., Matsui K. et al. Role of intracerebral angiotensin receptors in the regulation of vasopressin release and the cardiovascular system // *Neuroendocrinology.* — 1986. — Vol. 43. — P. 239-244.
98. Yamamoto T., Kimura T., Ota K. et al. Central effects of endothelin-1 on vasopressin release, blood pressure, and renal solute excretion // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262. — P. E856-862.
99. Clair M.J., King M.K., Goldberg A.T. et al. Selective vasopressin, angiotensin II, or dual receptor blockade with developing congestive heart failure // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 293 — P. 852-860.