

УДК 577.175.853:[611.018.74:612.13]

В. И. КОЗЛОВСКИЙ¹, В. В. ЗИНЧУК¹, П. Б. СТАНКЕВИЧ¹, С. ХЛОПИЦКИЙ¹

РОЛЬ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ТКАНЕЙ

¹Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь,

²Ягеллонский университет, Краков, Польша

(Поступила в редакцию 15.07.2013)

Введение. Основные компоненты калликреин-кининовой системы – кинины. Функции их в организме весьма разнообразны. Данные соединения являются важнейшими медиаторами воспаления и боли, участвуют в регуляции процессов гемокоагуляции и фибринолиза. Кинины, продуцируемые локальными калликреин-кининовыми системами, регулируют кровоток в соответствующих органах, а также секреторную и моторную функции.

Наиболее известный из кининов, превалирующий в плазме крови, – брадикинин. В организме млекопитающих имеются также лизилбрадикинин (каллидин) и метиониллизилбрадикинин. Кинины образуются из белковых субстратов (кининогенов) с помощью энзимов, называемых калликреинами. Известны два вида кининогенов – высокомолекулярный кининоген (ВМК) и низкомолекулярный кининоген (НМК). Оба являются кислыми гликопротеинами, имеют доменную структуру [2]. ВМК циркулирует исключительно в крови и служит субстратом для плазменного калликреина, в то время как НМК проникает через стенку капилляров и является субстратом тканевого калликреина; последний может также синтезироваться в некоторых тканях [28]. Калликреины – протеазы, находящиеся в плазме крови (плазменный калликреин), а также в поджелудочной и слюнной железах, почках, кишечнике (тканевые калликреины). Плазменный калликреин катализирует образование брадикинина из ВМК, а тканевые калликреины способствуют генерации из НМК каллидина, часть которого превращается в брадикинин. Предшественниками калликреинов являются белки, получившие название прекалликреинов. Основным стимулятором образования плазменного калликреина является XII фактор свертывания крови (фактор Хагемана), который активируется после контакта с отрицательно заряженной поверхностью (например, вследствие повреждения сосудов) [2]. Имеются данные о том, что активация плазменного прекалликреина на поверхности эндотелиальных клеток может происходить без участия XII фактора. В таком случае она осуществляется мембранной цистеин-протеазой и требует оптимальной концентрации ионов цинка [95].

Действие кининов реализуется через два подтипа кининовых рецепторов – V_1 и V_2 . Большинство эффектов брадикинина и других кининов реализуются через V_2 -рецепторы. Эти эффекты включают расширение артериол, сужение вен, увеличение проницаемости капилляров, миграцию лейкоцитов, бронхоконстрикцию, повышение болевой чувствительности [2]. В физиологических условиях роль кининовых V_1 -рецепторов незначительна, однако их экспрессия значительно увеличивается при некоторых патологических состояниях, например при воспалении, эндотоксемии, гипералгезии [69], а также у мышей с поврежденным геном, ответственным за V_2 -рецепторы [29]. Показано, что в условиях церебральной ишемии активация V_1 -рецепторов способствует улучшению перфузии мозга [113]. Более высоким сродством к V_1 -рецепторам отличаются метаболиты кининов, лишенные N-терминального остатка аргинина, – des-Arg^9 -брадикинин и Lys des-Arg^9 -брадикинин (des-Arg^{10} -каллидин).

Калликреин-кининовая система и эндотелиальные сосудорасширяющие факторы. Кинины играют существенную роль в регуляции перфузии тканей. В последнее время большое внимание ученых привлекает влияние кининов на эндотелий-зависимые механизмы контроля тканевого кровотока, в частности, через эндотелиальные сосудорасширяющие факторы: монооксид азота (NO) и простаглицлин (PGI_2). Имеется большое количество данных о том, что вазодилатация, вызванная активацией B_2 -рецепторов, опосредована эндотелиальным NO в различных областях сосудистого русла [52, 61, 106, 108, 110, 118]. Сообщалось также о некоторых других NO-зависимых эффектах брадикинина, таких как уменьшение агрегации тромбоцитов [89], стимуляция продукции тканевого активатора плазминогена [11], ишемическое preconditionирование сердца [124], стимуляция захвата глюкозы тканями [86]. Активация продукции NO под действием брадикинина была подтверждена путем прямого измерения NO либо его метаболитов в изолированном сердце морской свинки [54], в изолированных внутренних маммарных артериях человека [42], а также *in vivo* в коронарном русле собаки [109], в артериальном русле предплечья человека [64].

Ряд авторов сообщают, что активация B_1 -рецепторов также может приводить к стимуляции эндотелиальной L-аргинин–NO системы [81, 104]. С другой стороны, B_1 -рецепторы могут также опосредовать вазоконстрикторную реакцию [4]. Имеются данные о различии роли B_1 - и B_2 -рецепторов в механизме влияния кининов на генерацию NO: возбуждение B_2 -рецепторов приводит к активации эндотелиальной NO-синтазы, в то время как B_1 -рецепторы опосредуют стимуляцию индуцибельной NO-синтазы [62].

С другой стороны, в некоторых исследованиях сосудорасширяющий эффект брадикинина не изменялся в присутствии ингибиторов NO-синтазы, в частности в афферентных [125] и эфферентных артериолах почек кролика [91], изолированных коронарных артериях свиньи [74], мозговых артериолах кролика [21].

Имеются данные о том, что брадикинин может активировать также генерацию другого эндотелиального сосудорасширяющего фактора – простаглицлина. Так, показано, что ингибиторы циклооксигеназы, ответственной за синтез простаглицлинов, уменьшали сосудорасширяющую реакцию на брадикинин в мозговых артериолах новорожденных поросят [118], цилиарных артериях свиньи [88], изолированной аорте морской свинки [52], сосудах предплечья человека [119]. В исследовании на изолированной аорте морской свинки сосудорасширяющий ответ на брадикинин состоял из двух фаз: ранней NO-зависимой и поздней простаглицлин-зависимой [52]. Частично опосредован простаглицлином был также антиагрегантный эффект брадикинина [89]. Выявлено увеличение выделения метаболита простаглицлина 6-кето-простаглицлина F_{1a} под действием брадикинина в изолированном сердце морской свинки [97], *vas deferens* крысы [84], мезентериальных артериях крысы [83]. Показано стимулирующее влияние брадикинина на синтез простаглицлина в гладкомышечных клетках сосудов [115]. Получены данные об индукции брадикинином циклооксигеназы-2 – изоформы циклооксигеназы, ответственной за синтез простаглицлина [94].

Нами показано, что в изолированном сердце морской свинки и мыши коронарорасширяющий эффект брадикинина полностью блокировался антагонистом кининовых B_2 -рецепторов икатибантом (HOE 140), значительно уменьшался ингибитором NO-синтазы метиловым эфиром L- N^G -нитроаргинина (L-NAME) и не изменялся существенно в присутствии ингибитора циклооксигеназы индометацина. В то же время брадикинин в дозе, вызывающей субмаксимальный сосудорасширяющий ответ (10^{-9} М, болюс), более чем в 2,16 раза увеличивал выделение метаболита простаглицлина 6-кето-простаглицлина в эффузенте из изолированного сердца мыши. С другой стороны, ацетилхолин на данной экспериментальной модели значительно сильнее стимулировал продукцию простаглицлина (выделение 6-кето-простаглицлина F_{1a} увеличилось почти в 7 раз) [1]. Очевидно, влияние брадикинина на генерацию простаглицлина эндотелием коронарных сосудов относительно слабое в сравнении с ацетилхолином и недостаточно для выраженного сосудорасширяющего действия.

Обращает на себя внимание, что ингибирование NO-синтазы и циклооксигеназы не приводит к полному устранению сосудорасширяющей реакции на брадикинин. В последнее время появились данные о том, что брадикинин, как и другие эндотелий-зависимые вазодилататоры, способствует образованию еще одного эндотелиального сосудорасширяющего фактора, который полу-

чил название гиперполяризующего фактора эндотелиального происхождения (endothelium-derived hyperpolarizing factor – EDHF) [46, 108]. Природа этого фактора до конца не изучена, но известно, что механизм его действия включает активацию так называемых кальций-зависимых калиевых каналов (K_{Ca} -каналы) сосудистого эндотелия [128], что вызывает гиперполяризацию эндотелия и последующее расслабление гладкой мускулатуры сосудов. EDHF отвечает за эндотелий-зависимую вазодилатацию в условиях блокады синтеза NO и простаглицина. В исследовании, выполненном на изолированных мезентериальных микрососудах человека, показано, что роль EDHF в сосудорасширяющем эффекте брадикинина более выражена у детей, чем у взрослых [93].

Одним из вероятных кандидатов на роль EDHF являются эпоксиэйкозатриеновые кислоты (EETs) – метаболиты арахидоновой кислоты, образующиеся под действием цитохром P450-зависимых энзимов эпоксигеназ. Ингибиторы данных энзимов блокировали NO- и простаглицин-независимую вазодилатацию, вызванную брадикинином, в изолированных афферентных артериолах почек крысы [48] и изолированных эфферентных артериолах почек кролика [91], изолированных свиных [117] и бычьих коронарных артериях [37]. В то же время в изолированных мезентериальных артериях человека, в мозговых сосудах новорожденных поросят, а также в коронарных артериолах свиней роль EDHF-зависимого компонента сосудорасширяющей реакции на брадикинин обеспечивала перекись водорода [63, 71, 121], а в одном из исследований на изолированных бычьих коронарных артериях данную роль играли ионы K^+ [76]. Также сообщается о роли электрического сопряжения через миоэндотелиальные контакты в EDHF-зависимой вазодилатации, вызванной брадикинином, в изолированных мезентериальных артериях человека [17] и в салынковых артериях беременных женщин [41].

Таким образом, калликреин-кининовая система участвует в регуляции перфузии тканей посредством активации продукции ряда эндотелиальных вазоактивных факторов: NO, простаглицина, эндотелиального гиперполяризующего фактора, что обеспечивает адаптацию сердечно-сосудистой системы к циркуляторным нарушениям.

Пути инактивации кининов в эндотелии сосудов. Механизмы инактивации кининов в сосудистом русле представляют интерес не только в плане понимания регуляции влияния калликреин-кининовой системы на перфузию тканей, но и как возможный объект для воздействия с целью коррекции нарушений гемодинамики. Известны несколько энзимов, отвечающих за метаболизм кининов: кининаза I (карбоксипептидаза N), кининаза II (идентична ангиотензин-превращающему ферменту – АПФ), нейтральная эндопептидаза (НЭП), аминопептидаза P [73]. В исследовании на изолированных эндотелиальных клетках пупочной вены человека было показано, что основными ферментами, ответственными за деградацию брадикинина в эндотелии, являются АПФ и НЭП [39].

Известно, что АПФ отвечает не только за метаболизм кининов, но и за превращение ангиотензина I в ангиотензин II. В настоящее время ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, трандолаприл и др.) нашли широкое применение в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Имеются данные, что терапевтические эффекты представителей данной группы лекарственных средств могут быть частично связаны с повышением концентрации брадикинина и, как следствие, с увеличением генерации эндотелиальных NO и/или простаглицина. Так, ингибитор АПФ трандолаприл предупреждал развитие изменений, вызванных ишемией-реперфузией на модели изолированного работающего сердца крысы, причем эффект данного соединения не развивался в присутствии ингибитора NO-синтазы L-NMMA и антагониста кининовых B_2 -рецепторов HOE 140 (икатибанта) [15]. На модели дилатационной кардиомиопатии у собак эналаприлат увеличивал резерв коронарного кровотока; данный эффект отсутствовал у животных, получавших L-NAME. В то же время антагонист ангиотензиновых AT_1 -рецепторов лозартан не оказывал существенного влияния на резерв коронарного кровотока [77]. Показано, что один из новых ингибиторов АПФ имидаприл предупреждал ишемическое повреждение сосудов не только у обычных мышей, но и у мышей с нокаутированным геном, ответственным за ангиотензиновые AT_1 -рецепторы [19], что исключает роль нарушения образования ангиотензина II в механизме вазопротекторного действия данного ингибитора АПФ. Эффект имидаприла в указанном исследовании также был опосре-

дован кининовыми B_2 -рецепторами и эндотелиальным NO. Доказана также роль кининовых рецепторов в механизме стимулирующего влияния периндоприла на коронарный ангиогенез у крыс с артериальной гипертензией, индуцированной диетой с высоким потреблением соли [125].

Роль потенцирования действия кининов в механизме действия ингибиторов АПФ подтверждена также в некоторых клинических исследованиях. В частности, установлено, что блокада кининовых B_2 -рецепторов уменьшала терапевтические эффекты ингибиторов АПФ у пациентов с артериальной гипертензией [36] и хронической сердечной недостаточностью [23]. В исследовании на пациентах с острым коронарным синдромом показано, что ингибитор АПФ периндоприл уменьшал апоптоз эндотелиальных клеток, в то время как антагонист рецепторов ангиотензина II подобного эффекта не вызывал [12].

В последнее время интерес исследователей привлекает еще один фермент, ответственный за инактивацию брадикинина, – нейтральная эндопептидаза. Данный фермент, как и АПФ, встречается на поверхности эндотелиальных клеток сосудов [67]. НЭП участвует также в метаболизме ангиотензинов, способствуя превращению ангиотензина I в ангиотензин-(1–7) и ангиотензина II в неактивный ангиотензин-(1–4) [33]. Кроме того, этот фермент отвечает за деградацию натрийуретических пептидов, обладающих гипотензивными, натрийуретическими и вазопротекторными свойствами [18]. Ингибиторы НЭП потенцировали сосудорасширяющий эффект брадикинина в коронарных артериях свиньи [59], изолированной пупочной вены человека [78], а также *in vivo* у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ [24]. Кардиопротекторное действие ингибиторов НЭП, опосредованное кининовыми B_2 -рецепторами, наблюдалось на модели инфаркта миокарда у кроликов [75]. Сообщалось, что ингибирование АПФ и НЭП оказывало более выраженное корригирующее действие, чем ингибирование только АПФ, на экспериментальных моделях артериальной гипертензии [87] и сердечной недостаточности [122]. Правда, неизвестно, связано ли это преимущество с влиянием на метаболизм брадикинина, поскольку потенцирование эффектов натрийуретических пептидов также может оказывать благоприятный эффект при указанных выше патологических состояниях.

В то же время результаты некоторых исследований не подтверждают существенной роли НЭП в инактивации брадикинина. Так, в двух исследованиях на изолированном сердце крысы было показано, что основным ферментом, ответственным за деградацию брадикинина в коронарном русле данного животного, является АПФ [3, 27]. Сообщалось также об отсутствии существенной роли НЭП в легочном кровообращении крысы [5].

Учитывая противоречивые данные о роли АПФ и НЭП в метаболизме брадикинина эндотелиальными клетками сосудов, нами исследовано влияние ингибирования АПФ и НЭП на коронарорасширяющий эффект брадикинина в изолированном сердце морской свинки [57]. Установлено, что ингибитор АПФ периндоприлат (10^{-6} М) потенцировал коронарорасширяющий эффект брадикинина, в то время как ингибитор НЭП тиорфан в концентрации 10^{-6} М, для которой характерно селективное ингибирование данного фермента, не влиял на вазодилатацию, вызванную брадикинином. При применении тиорфана в более высокой концентрации (10^{-5} М) отмечалось увеличение сосудорасширяющего эффекта брадикинина, однако известно, что в более высоких концентрациях тиорфан может также ингибировать АПФ [72]. В условиях ингибирования АПФ периндоприлатом тиорфан и в концентрации 10^{-5} М не изменял величину коронарорасширяющей реакции на брадикинин. Эти результаты указывают на то, что в коронарном русле изолированного сердца морской свинки НЭП не играет существенной роли в инактивации брадикинина, а основным ферментом, ответственным за данный процесс, является АПФ [57].

Предполагается, что роль НЭП в метаболизме брадикинина может увеличиваться при некоторых патологических состояниях. В одной из работ показано, что вклад данного фермента в инактивацию брадикинина у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда больше, чем у здоровых животных [30].

Таким образом, существующие механизмы метаболизма брадикинина в эндотелии имеют значение для регуляции функций эндотелиальной калликреин-кининовой системы. Ингибирование ферментов, ответственных за деградацию брадикинина, может быть основой для активации калликреин-кининовой системы эндотелия с целью коррекции эндотелиальной дисфункции.

Калликреин-кининовая система и компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Эффект антагонистов ангиотензиновых рецепторов также частично может реализовываться через кининовые B_2 -рецепторы [26]. Это может объясняться тем, что на фоне блокады ангиотензиновых AT_1 -рецепторов, отвечающих за вазоконстрикторное действие ангиотензина II, усиливаются эффекты, связанные с ангиотензиновыми AT_2 -рецепторами. Известно, что активация данных рецепторов вызывает NO-зависимую вазодилатацию, опосредованную кининовыми B_2 -рецепторами [6, 102]. Доказано, что при этом повышается генерация кининов [53]. Сообщается, что возбуждение AT_2 -рецепторов способствует превращению плазменного прекалликреина в калликреин при участии тирозин-фосфатазы [127]. Известно, что AT_2 -рецепторы преобладают в микрососудах [6]. Очевидно, физиологическая роль указанных рецепторов заключается в противодействии вазоконстрикции и другим негативным эффектам ангиотензина II, реализующимся через ангиотензиновые AT_1 -рецепторы. Есть данные о том, что количество AT_2 -рецепторов может увеличиваться при патологических состояниях [111].

Еще одним компонентом ренин-ангиотензиновой системы, способным взаимодействовать с кининами и кининовыми рецепторами, является ангиотензин-(1-7). Он может генерироваться из ангиотензина I под действием нейтральной эндопептидазы либо из ангиотензина II с помощью недавно открытого фермента АПФ-2 [92]. Имеются противоречивые данные об эффектах ангиотензина-(1-7). Сообщалось о том, что ангиотензин-(1-7) обладает сосудорасширяющим действием, опосредованным NO и кининовыми B_2 -рецепторами, на изолированных коронарных сосудах свиньи [85] и собаки [10], изолированных мозговых артериях собаки [34], изолированных афферентных артериолах кролика [90]. Отмечено, что через кининовые B_2 -рецепторы реализуется стимулирующее влияние ангиотензина-(1-7) на активность эндотелиальной и нейрональной изоформ NO-синтазы в сердце крысы [22]. Механизм активации калликреин-кининовой системы ангиотензином-(1-7) до конца пока не изучен, предполагается увеличение концентрации кининов в сосудах [10] либо воздействие на пострецепторные сигнальные механизмы [32]. Показана также способность ангиотензина-(1-7) активировать продукцию простаглицлина у крыс со спонтанной гипертензией [8]. Сообщалось об участии простаглицлина и других сосудорасширяющих простаглицлинов в механизме антигипертензивного действия ангиотензина-(1-7) [50]. В то же время ангиотензин-(1-7), как показано в другом исследовании, не оказывал сосудорасширяющего действия на изолированных свиных коронарных артериях, а также изолированных человеческих коронарных артериях [107], вызывал легкий вазоконстрикторный эффект *in vivo* на сосудах предплечья пациентов с сердечной недостаточностью [25]. В исследовании на изолированных свиных коронарных артериях показано, что вазодилатация, индуцированная ангиотензином-(1-7), наблюдалась только в присутствии экзогенного брадикинина [38].

Кроме прямого влияния на сосуды ангиотензин-(1-7) способен также потенцировать сосудорасширяющий эффект брадикинина [65, 107]. Показано, что данный феномен может быть связан с конкурентным ингибированием АПФ [65]. В то же время в исследовании на изолированных мезентериальных сосудах крыс со спонтанной гипертензией показано, что потенцирование ангиотензином-(1-7) вазодилатации, вызванной брадикинином, не связано с ингибированием АПФ [32].

В отношении рецепторов, через которые реализует свое действие ангиотензин-(1-7), данные противоречивы. Предполагается, что роль специфических рецепторов ангиотензина-(1-7) играют так называемые Mas-рецепторы [100]. Антагонист указанных рецепторов D-аланин-7-ангиотензин-(1-7) (A-779) ингибировал сосудорасширяющий эффект ангиотензина-(1-7) на изолированных афферентных артериолах кролика [90], изолированных микрососудах брыжейки мыши [82], гипотензивный эффект данного пептида у крыс с гипертензией [7]. Доказана также роль Mas-рецепторов в потенцировании ангиотензином-(1-7) вазодилатации, вызванной брадикинином [32, 66]. В то же время вышеуказанный антагонист не блокировал выделение NO, вызванное ангиотензином-(1-7), на изолированных эндотелиальных клетках бычьей аорты [43], а также сосудорасширяющий эффект данного пептида на изолированных мезентериальных сосудах крысы [101].

Некоторые авторы сообщают об участии ангиотензиновых AT_2 -рецепторов в сосудистых эффектах ангиотензина-(1-7). Так, антагонисты данных рецепторов блокировали гипотензивный эффект ангиотензина-(1-7) у крыс со спонтанной гипертензией на фоне назначения антагонистов ангио-

тензиновых AT_1 -рецепторов [114], выделение NO эндотелиальными клетками под действием этого пептида [43], а также сосудорасширяющий эффект ангиотензина-(1–7) в присутствии экзогенного брадикинина на изолированных свиных коронарных артериях [38].

Большинство приведенных выше данных о сосудорасширяющем действии ангиотензина-(1–7) получено на изолированных сосудах крупного калибра. В связи с этим нами исследовано влияние этого пептида на коронарное русло изолированного сердца морской свинки, где, как известно, величина коронарного потока определяется прежде всего тонусом мелких артерий и артериол. Установлено, что ангиотензин-(1–7) вызывает коронарную вазодилатацию, которая значительно уменьшается в присутствии ингибитора NO-синтазы L-NAME и полностью блокируется антагонистом кининовых B_2 -рецепторов икатибантом (HOE 140). С другой стороны, коронарорасширяющий эффект ангиотензина-(1–7) на данной модели не зависел от ангиотензиновых AT_2 -рецепторов и от Mas-рецепторов [58]. Очевидно, какие-то другие рецепторы, отличные от Mas-рецепторов, могут опосредовать эффект данного пептида.

Предполагается, что рецепторы, через которые реализуется сосудорасширяющее действие ангиотензина-(1–7), могут различаться в разных областях сосудистого русла. Так, Sampaio и соавт. [98] показали, что антагонист Mas-рецепторов ингибирует сосудорасширяющий эффект данного пептида в почечных, кожных и мезентериальных сосудах, но не влияет на расширение мозговых сосудов.

Приведенные выше эффекты ангиотензина-(1–7) могут иметь значение в механизме действия ингибиторов АПФ. Показано, что концентрация данного пептида в плазме может увеличиваться примерно в 50 раз во время лечения ингибиторами АПФ [99]. В исследовании, проведенном на крысах со спонтанной гипертензией, установлено, что введение животным моноклональных антител к ангиотензину-(1-7) уменьшает антигипертензивный эффект после 8 сут лечения ингибиторами АПФ [49]. В другом исследовании на той же линии крыс показано, что антагонист рецепторов ангиотензина-(1–7) значительно ослабляет кардиопротекторное и гипотензивное действие ингибитора АПФ каптоприла [9]. Также сообщалось, что антагонист предполагаемых рецепторов ангиотензина-(1–7) A-779 уменьшает антитромботический эффект ингибитора АПФ каптоприла [60].

Таким образом, калликреин-кининовая система тесно взаимосвязана с ренин-ангиотензиновой системой, ограничивая влияние ангиотензина II на локальный и системный кровоток.

Значение калликреин-кининовой системы для предотвращения и коррекции сердечно-сосудистой патологии. Учитывая важнейшую роль сосудистого эндотелия в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, можно предположить, что калликреин-кининовая система имеет большое значение для предотвращения и коррекции сердечно-сосудистой патологии. Об этом свидетельствуют многочисленные данные, полученные на ряде экспериментальных моделей. Так, отмечается, что брадикинин через NO-зависимый механизм уменьшает выраженность ремоделирования сердца у крыс с реноваскулярной гипертензией [105], предупреждает апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, вызванный ангиотензином II [20], уменьшает размеры реперфузионного повреждения сердца кролика [124]. Имеются указания на то, что активация калликреин-кининовой системы может оказывать кардиопротекторное действие при диабетической кардиопатии [103]. Показано, что у пациентов с низким уровнем тканевого калликреина выше риск ишемического инсульта [126].

Целый ряд исследований был проведен на мышах с нокаутированным геном, ответственным за кининовые B_2 -рецепторы ($B2R^{-/-}$ мыши). Emanueli с соавт. [31] сообщают, что у этих мышей развивается артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, а в последующем дилатация сердца с выраженным фиброзом миокарда. Кроме того, у $B2R^{-/-}$ мышей отмечаются более выраженные гипертензия, вызванная длительной инфузией ангиотензина II [16], реноваскулярная гипертензия после перевязки почечной артерии [68], повреждения почек и мозга, вызванные ишемией/реперфузией [51, 120].

Определенную роль в корригирующем влиянии калликреин-кининовой системы при сердечно-сосудистой патологии играют кининовые B_1 -рецепторы. Показана кардиопротекторная роль кининовых B_1 -рецепторов в условиях экспериментального инфаркта миокарда у мышей указанной выше группы [123]. Отмечена роль указанного подтипа кининовых рецепторов в ангиогенезе

у мышей после окклюзии феморальной артерии [45]. В то же время имеются данные о том, что V_1 -рецепторы могут опосредовать развитие воспалительных и фибротических изменений в сердце [116].

Известно, что одним из важнейших патогенетических факторов сердечно-сосудистых заболеваний является окислительный стресс. Нами исследовано влияние окислительного стресса, вызванного инфузией ксантинооксидазы в присутствии ксантина, на сосудорасширяющий эффект брадикинина в изолированном сердце морской свинки. Установлено, что данная инфузия вызывает потенцирование сосудорасширяющего эффекта брадикинина, в то же время эффект другого эндотелий-зависимого вазодилататора ацетилхолина незначительно уменьшается. Роль повреждения АПФ в потенцировании коронарной вазодилатации, вызванной брадикинином, была исключена, поскольку инфузия ксантинооксидазы в присутствии ксантина не уменьшала вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином I [79]. Потенцирование вазодилатации, вызванной брадикинином, наблюдалось также в присутствии ингибиторов NO-синтазы и циклооксигеназы, что свидетельствует об активации NO- и простаглицлин-независимых механизмов (предположительно эндотелиального гиперполяризующего фактора) [56]. Интересно, что ранее Vajo и соавт. [112] сообщали о потенцировании сосудорасширяющей реакции на брадикинин в венозных сосудах молодых здоровых курильщиков. Этот эффект может быть связан также с влиянием окислительного стресса, который, как известно, отмечается у курильщиков [47]. Указанные данные свидетельствуют о том, что калликреин-кининовая система может иметь значение для уменьшения негативного влияния окислительного стресса на эндотелий-зависимую регуляцию перфузии тканей.

Из применяемых в настоящее время лекарственных средств, активирующих калликреин-кининовую систему эндотелия, основными являются ингибиторы АПФ. Представители указанной группы широко применяются для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, благоприятный эффект этих препаратов доказан расширенными клиническими исследованиями [13, 14]. Целый ряд экспериментальных и клинических данных, упомянутых выше, доказывают роль калликреин-кининовой системы в механизме лечебного эффекта ингибиторов АПФ. С другой стороны, с активацией кининовых рецепторов связан такой побочный эффект данной группы препаратов, как сухой кашель [35].

В последние годы к применению в медицинской практике предложен ингибитор вазопептидаз омапатрилат, блокирующий не только АПФ, но и НЭП. Два расширенных клинических испытания показали, что данный препарат может иметь незначительные преимущества перед ингибиторами АПФ в лечении хронической сердечной недостаточности [80, 96]. С другой стороны, обследование больных артериальной гипертензией показало, что, несмотря на небольшое преимущество перед ингибиторами АПФ, омапатрилат в 3 раза чаще вызывает опасный побочный эффект – ангионевротический отек [55].

Несколько синтетических агонистов кининовых V_2 -рецепторов, в частности соединение FR190997, рассматриваются как возможные средства для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, однако пока остается открытым вопрос о возможном провоспалительном действии данных препаратов [44]. Показано кардиопротекторное действие агониста кининовых V_2 -рецепторов NG291 на модели экспериментального инфаркта миокарда у мышей [70]. Синтезированы и изучаются также селективные агонисты ангиотензиновых AT_2 -рецепторов [40].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что калликреин-кининовая система эндотелия играет важную роль в компенсации нарушений перфузии тканей и может являться одной из возможных мишеней для коррекции данных нарушений при сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. Таким образом, калликреин-кининовая система играет существенную роль в эндотелий-зависимой регуляции перфузии тканей. Основным компонентом этой системы брадикинин стимулирует генерацию сосудорасширяющих факторов эндотелиального происхождения: монооксида азота, простаглицлина, эндотелиального гиперполяризующего фактора. Калликреин-кининовая система ограничивает негативное влияние ангиотензина II на локальный и системный кровоток. Модуляция активности калликреин-кининовой системы путем ингибирования метаболизма брадикинина либо посредством прямой активации кининовых рецепторов является одним из перспективных направлений коррекции нарушений регуляции перфузии тканей при сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Козловский В. И. // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. 2010. № 1. С. 36–39.
2. Яровая Г. А. // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 47, № 1. С. 20–42.
3. Ahmad M., Zeitlin I. J., Parratt J. R., Pitt A. R. // Arch. Pharm. Res. 2006. Vol. 29, N 3. P. 241–248.
4. Aptekar E., Lecorvoisier P., Teiger E. et al. // J. Heart Lung Transplant. 2006. Vol. 25, N 2. P. 187–194.
5. Bartus J. B., Chlopicki S. // Pol. J. Pharmacol. 2003. Vol. 55, N 6. P. 1071–1078.
6. Batenburg W. W., Garrelds I. M., Bernasconi C. C. et al. // Circulation. 2004. Vol. 109, N 19. P. 2296–2301.
7. Bayorh M. A., Eatman D., Walton M. et al. // Peptides. 2002. Vol. 23, N 1. P. 57–64.
8. Benter I. F., Ferrario C. M., Morris M., Diz D. I. // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 269, N 1. Pt 2. P. 313–319.
9. Benter I. F., Yousif M. H., Al-Saleh F. M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2011. Vol. 57, N 5. P. 557–559.
10. Brosnihan K. B., Li P., Ferrario C. M. // Hypertension. 1996. Vol. 27, N 3. Pt 2. P. 523–528.
11. Brown N. J., Gainer J. V., Murphey L. J., Vaughan D. E. // Circulation. 2000. Vol. 102, N 18. P. 2190–2196.
12. Cangiano E., Marchesini J., Campo G. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2011. Vol. 11, N 3. P. 189–198.
13. The CAPP Group // J. Hypertens. 1990. Vol. 8, N 11. P. 985–990.
14. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group // JAMA. 1988. Vol. 259, N 4. P. 539–544.
15. Cargnoni A., Comini L., Bernocchi P. et al. // Br. J. Pharmacol. 2001. Vol. 133, N 1. P. 145–153.
16. Cervenka L., Maly J., Karasova L. et al. // Hypertension. 2001. Vol. 37, N 3. P. 967–973.
17. Chadha P. S., Liu L., Rikard-Bell M. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2011. Vol. 336, N 3. P. 701–708.
18. Chen H. H., Burnett J. C. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998. Vol. 32, Suppl. 3. P. 22–28.
19. Chen R., Iwai M., Wu L. et al. // Hypertension. 2003. Vol. 42, N 4. P. 542–547.
20. Colie S., Pecher C., Girolami J. P., Blaes N. // Int. Immunopharmacol. 2008. Vol. 8, N 2. P. 231–236.
21. Copeland J. R., Willoughby K. A., Tynan T. M. et al. // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 268, N 1. P. 458–466.
22. Costa M. A., Lopez Verrilli M. A., Gomez K. A. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010. Vol. 299, N 4. P. 1205–1211.
23. Cruden N. L. M., Witherow F. N., Webb D. J. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24, N 6. P. 1043–1048.
24. Cruden N. L., Fox K. A., Ludlam C. A. et al. // Hypertension. 2004. Vol. 44, N 6. P. 913–918.
25. Davie A. P., McMurray J. J. // Hypertension. 1999. Vol. 34, N 3. P. 457–460.
26. De Gennaro Colonna V., Fioretti S., Rigamonti A. et al. // J. Hypertens. 2006. Vol. 24, N 1. P. 95–102.
27. Dendorfer A., Wolfrum S., Wellhoner P. et al. // Br. J. Pharmacol. 1997. Vol. 122, N 6. P. 1179–1187.
28. Dendorfer A., Wolfrum S., Dominiak P. // Jpn. J. Pharmacol. 1999. Vol. 79, N 4. P. 403–426.
29. Duka L., Duka A., Kintsurashvili E. et al. // Hypertension. 2003. Vol. 42, N 5. P. 1021–1025.
30. Dumoulin M. J., Adam A., Rouleau J. L. et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2003. Vol. 81, N 7. P. 740–746.
31. Emanuelli C., Maestri R., Corradi D. et al. // Circulation. 1999. Vol. 100, N 23. P. 2359–2365.
32. Ferrandes L., Fortes Z. B., Nigro D. et al. // Hypertension. 2001. Vol. 37, N 2. Pt 2. P. 703–709.
33. Ferrario C. M., Chappell M. C., Tallant E. A. et al. // Hypertension. 1997. Vol. 30, N 3. Pt 2. P. 535–541.
34. Feterik K., Smith L., Katusic Z. S. // Brain Res. 2000. Vol. 873, N 1. P. 75–82.
35. Fox A. J., Laloo U. G., Belvisi M. G. et al. // Nat. Med. 1996. Vol. 2, N 7. P. 814–817.
36. Gainer J. V., Morrow J. D., Loveland A. et al. // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339, N 18. P. 1285–1292.
37. Gauthier K. M., Edwards E. M., Falck J. R. et al. // Hypertension. 2005. Vol. 45, N 4. P. 666–671.
38. Gorelik G., Carhini L. A., Scicli A. G. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998. Vol. 286, N 1. P. 403–410.
39. Graf K., Grafe M., Auch-Schwelk W. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Vol. 20, Suppl. 9. P. 16–20.
40. Hakam A. C., Hussain T. // Hypertension. 2006. Vol. 47, N 6. P. 1117–1124.
41. Hammond S., Mathewson A. M., Baker P. N. et al. // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 668, N 1–2. P. 225–232.
42. He G. W. // J. Card. Surg. 2002. Vol. 17, N 4. P. 317–323.
43. Heitsch H., Brovkovych S., Malinski T., Wiemer G. // Hypertension. 2001. Vol. 37, N 1. P. 72–76.
44. Heitsch H. // Exp. Opin. Investig. Drugs. 2003. Vol. 12, N 5. P. 759–770.
45. Hillmeister P., Gatzke N., Dülsner A. et al. // Circ. Res. 2011. Vol. 109, N 5. P. 524–533.
46. Honing M. L. H., Smits P., Morrison P. J., Rabelink T. J. // Hypertension. 2000. Vol. 35, N 6. P. 1314–1318.
47. Hulea S. A., Olinescu R., Nita S. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 1995. Vol. 14, N 3–4. P. 173–180.
48. Imig J. D., Falck J. R., Wei S., Capdevila J. H. // J. Vasc. Res. 2001. Vol. 38, N 3. P. 247–255.
49. Iyer S. N., Ferrario C. M., Chappell M. C. // Hypertension. 1998. Vol. 31, N 1. Pt 2. P. 356–361.
50. Iyer S. N., Yamada K., Diz D. I. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000. Vol. 36, N 1. P. 109–117.
51. Kakoki M., McGarran R. W., Kim H. S., Smithies O. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104, N 18. P. 7576–7581.
52. Kamei M., Yoneda Y., Suzuki H. // J. Smooth. Muscle Res. 2000. Vol. 36, N 4. P. 127–135.
53. Katada J., Majima M. // Br. J. Pharmacol. 2002. Vol. 136, N 4. P. 484–491.
54. Kelm M., Schrader J. // Eur. J. Pharmacol. 1988. Vol. 155, N 3. P. 317–321.
55. Kostis J. B., Packer M., Black H. R. et al. // Am. J. Hypertens. 2004. Vol. 17, N 2. P. 103–111.
56. Kozlovski V. I., Olszanecki R., Chlopicki S. // Pharmacol. Rep. 2006. Vol. 58, N 3. P. 405–412.
57. Kozlovski V. I., Lomnicka M., Jakubowski A., Chlopicki S. // Pharmacol. Rep. 2007. Vol. 59, N 4. P. 421–427.
58. Kozlovski V. I., Lomnicka M., Fedorowicz A., Chlopicki S. // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2007. Vol. 100, N 6. P. 361–365.
59. Krasso I., Pataricza J., Papp J. G. // J. Pharm. Pharmacol. 2003. Vol. 55, N 3. P. 339–345.
60. Kucharewicz I., Pawlak R., Matys T. et al. // Hypertension. 2002. Vol. 40, N 5. P. 774–779.

61. Kuga T, Mohri M, Egashira K. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 30, N 1. P. 108–112.
62. Kuhr F, Lowry J, Zhang Y. et al. // *Neuropeptides.* 2010. Vol. 44, N 2. P. 145–154.
63. Lacza Z, Puskar M, Kis B. et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 283, N 1. P. 406–411.
64. Lauer T, Kleinbongard P, Preik M. et al. // *Basic Res. Cardiol.* 2003. Vol. 98, N 2. P. 84–89.
65. Li P, Chappell M. C., Ferrario C. M., Brosnihan K. B. // *Hypertension.* 1997. Vol. 29, N 1. Pt 2. P. 394–400.
66. Lima C. V., Paula R. D., Resende F. L. et al. // *Hypertension.* 1997. Vol. 30, N 3. Pt 2. P. 542–548.
67. Llorens-Cortes C., Huang H., Vicart P. et al. // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267, N 20. P. 14012–14018.
68. Madeddu P., Milia A. F., Salis M. B. // *Hypertension.* 1998. Vol. 32, N 3. P. 503–509.
69. Marceau F., Hess J. F., Bachvarov D. // *Pharmacol. Rev.* 1998. Vol. 50, N 3. P. 357–386.
70. Marketou M., Kintsurashvili E., Papanicolaou K. N. // *Am. J. Hypertens.* 2010. Vol. 23. P. 562–568.
71. Matoba T., Shimokawa H., Kubota H. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 290, N 3. P. 909–913.
72. Miyamoto A., Murata S., Nishio A. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2002. Vol. 365, N 5. P. 365–370.
73. Moreau M. E., Garbacki N., Molinaro G. et al. // *J. Pharmacol. Sci.* 2005. Vol. 99, N 1. P. 6–38.
74. Nagao T., Illiano S., Vanhoutte P. M. // *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 263, N 4. Pt 2. P. 1090–1094.
75. Nakano A., Miura T., Miki T. et al. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2002. Vol. 366, N 4. P. 335–342.
76. Nelli S., Wilson W. S., Laidlaw H. et al. // *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 139, N 5. P. 982–988.
77. Nikolaidis L. A., Doverspike A., Huerbin R. et al. // *Circulation.* 2002. Vol. 105, N 23. P. 2785–2790.
78. Nowak W., Errasti A. E., Armesto A. R. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. Vol. 667, N 1–3. P. 271–277.
79. Olszanecki R., Kozlovski V. I., Chlopicki S., Gryglewski R. J. // *J. Physiol. Pharmacol.* 2002. Vol. 53, N 4. P. 689–699.
80. Packer M., Califf R. M., Konstam M. A. et al. // *Circulation.* 2002. Vol. 106, N 8. P. 920–926.
81. Parenti A., Morbidelli L., Ledda F. et al. // *FASEB J.* 2001. Vol. 15, N 8. P. 1487–1489.
82. Peiró C., Vallejo S., Gemhardt F. et al. // *J. Physiol.* 2013. Vol. 591, N 9. P. 2275–2285.
83. Peredo H. A., Feleder E. C., Adler-Graschinsky E. // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1997. Vol. 56, N 4. P. 253–258.
84. Peredo H. A., Celuch S. M. // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2001. Vol. 65, N 1. P. 9–14.
85. Porsti I., Bara A. T., Busse R., Hecker M. // *Br. J. Pharmacol.* 1994. Vol. 111, N 1. P. 652–654.
86. Pretorius M., Brown M. J. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010. Vol. 332, N 1. P. 291–297.
87. Pu Q., Amiri F., Gannon P., Schiffrin E. L. // *J. Hypertens.* 2005. Vol. 23, N 2. P. 401–409.
88. Quinn S., O'Brien C., McLoughlin P. // *Eye.* 2003. Vol. 17, N 5. P. 628–636.
89. Radoski M. W., Palmer R. M. J., Moncada S. // *Br. J. Pharmacol.* 1987. Vol. 92, N 1. P. 639–646.
90. Ren Y., Garvin J. L., Carretero O. A. // *Hypertension.* 2002. Vol. 39, N 3. P. 799–802.
91. Ren Y., Carvin J. L., Carretero O. A. // *Kidney Inter.* 2002. Vol. 62, N 2. P. 544–549.
92. Rice G. I., Thomas D. A., Grant P. J. et al. // *Biochem. J.* 2004. Vol. 383, N 1. P. 45–51.
93. Rivilla F., Vallejo S., Peiró C. et al. // *J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47, N 11. P. 2044–2049.
94. Rodriguez J. A., De la Cerda P., Collyer E. et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290, N 1. P. 30–36.
95. Rojkaer R., Schmaier A. H. // *Immunopharmacology.* 1999. Vol. 43, N 2–3. P. 109–114.
96. Rouleau J. L., Pfeiffer M. A., Stewart D. J. et al. // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 615–620.
97. Rubin L. E., Levi R. // *Circ. Res.* 1995. Vol. 76, N 3. P. 434–440.
98. Sampaio W. O., Nascimento A. A., Santos R. A. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. Vol. 284, N 6. P. 1985–1994.
99. Santos R. A., Campagnole-Santos M. J., Andrade S. P. // *Regul. Pept.* 2000. Vol. 91, N 1–3. P. 45–62.
100. Santos R. A., Simoes e Silva A. C., Maric C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100, N 14. P. 8258–8263.
101. Soares de Moura R., Resende A. C. et al. // *Br. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 141, N 5. P. 860–866.
102. Sosa-Canache B., Cierco M., Gutierrez C. I., Israel A. // *J. Hum. Hypertens.* 2000. Vol. 14. Suppl 1. P. 40–46.
103. Spillmann F., Van Linthout S., Schultheiss H. P., Tschöpe C. // *Curr. Opin. Nephrol.* 2006. Vol. 15, N 1. P. 22–29.
104. Su J. B., Hoüel R., Héloire F. et al. // *Circulation.* 2000. Vol. 101, N 15. P. 1848–1853.
105. Tanaka Y., Nagai M., Date T. et al. // *Hypertens. Res.* 2004. Vol. 27, N 11. P. 865–875.
106. Tirapelli C. R., Bonaventura D., de Oliveira A. M. // *Life Sci.* 2007. Vol. 80, N 19. P. 1799–1805.
107. Tom B., de Vries R., Saxena P. R., Danser A. H. // *Hypertension.* 2001. Vol. 38, N 1. P. 95–99.
108. Tracey A., Bunton D., Irvine J. et al. // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 137, N 4. P. 538–544.
109. Traverse J. H., Wang Y. L., Du R. et al. // *Circulation.* 2000. Vol. 101, N 21. P. 2526–2531.
110. Tsai S. H., Hein T. W., Kuo L., Yang V. C. // *Microvasc. Res.* 2011. Vol. 82, N 3. P. 356–363.
111. Tsutsumi Y., Matsubara H., Ohkubo N. et al. // *Circ. Res.* 1998. Vol. 83, N 10. P. 1035–1046.
112. Vajo Z., Szekacs B., McDonald M. H. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999. Vol. 34, N 2. P. 316–319.
113. Waldner M. J., Baethmann A., Uhl E., Lehmborg J. // *Brain Res.* 2012. Vol. 1448. P. 163–169.
114. Walters P. E., Gaspari T. A., Widdop R. E. // *Hypertension.* 2005. Vol. 45, N 5. P. 960–966.
115. Webb J. G., Tan Y., Jaffa M. A., Jaffa A. A. // *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 61–71.
116. Westermann D., Walther T., Savvatis K. // *Diabetes.* 2009. Vol. 58, N 6. P. 1373–1381.
117. Weston A. H., Félétou M., Vanhoutte P. M. et al. // *Br. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 145, N 6. P. 775–784.
118. Willis A. P., Leffler C. W. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. Vol. 281, N 6. P. 2366–2377.
119. Wotherspoon F., Browne D. L., Meeking D. R. et al. // *Diabet Med.* 2005. Vol. 22, N 6. P. 697–702.
120. Xia C. F., Smith R. S. Jr., Shen B. // *Hypertension.* 2006. Vol. 47, N 4. P. 752–761.
121. Xie W., Parker J. L., Heaps C. L. // *Microcirculation.* 2013. Vol. 20, N 2. P. 170–182.
122. Xu J., Carretero O. A., Liu Y. H. et al. // *J. Card. Fail.* 2004. Vol. 10. P. 83–89.

123. Xu J., Carretero O. A., Zhu L. et al. // Clin. Sci. (Lond.). 2013. Vol. 124, N 2. P. 87–96.
124. Yang X. M., Krieg T., Cui L. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. 2004. Vol. 36, N 3. P. 411–421.
125. Yazawa H., Miyachi M., Furukawa M. et al. // J. Card. Fail. 2011. Vol. 17, N 12. P. 1041–1050.
124. Yoshida H., Kusama Y., Kodani E. et al. // Int. Heart J. 2005. Vol. 46, N 5. P. 877–887.
125. Yu H., Carretero O. A., Juncos L. A. // Hypertension. 1998. Vol. 32, N 2. P. 287–292.
126. Zhang Q., Ding H., Yan J. et al. // Ann. Neurol. 2011. Vol. 70, N 2. P. 265–273.
127. Zhu L., Carretero O. A., Xu J. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2012. Vol. 302, N 12. P. 2553–2559.
128. Zymunt P. M., Hogestatt E. D. // Br. J. Pharmacol. 1996. Vol. 117, N 7. P. 1600–1606.

V. I. KOZLOVSKI, V. V. ZINCHUK, P. B. STANKEVICH, S. CHLOPICKI

ROLE OF THE KALLIKREIN-KININ SYSTEM IN THE ENDOTHELIUM-DEPENDENT REGULATION OF THE FUNCTIONS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Summary

We analyzed the literature data, as well as our own data about the role of the kallikrein-kinin system in the endothelium-dependent regulation of perfusion of tissues. The main component of the kallikrein-kinin system – bradykinin causes the vasodilation mediated by endothelial asodilator factors: nitric oxide, prostacyclin, endothelium-derived hyperpolarizing factor. The main role in the inactivation of bradykinin belongs to angiotensin-converting enzyme, but we cannot exclude a contribution of neutral endopeptidase. There are the mechanisms of interaction between kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems directed to decrease an excessive influence of angiotensin II. Considering the significant role of the kallikrein-kinin system in endothelium-dependent mechanisms of the perfusion of tissues, increasing the influence of this system on the local and the system blood flow seems to be perspective for the treatment of various cardiovascular diseases.