

# **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И НЕЙТРАЛЬНОЙ ЭНДОПЕПТИДАЗЫ В ИНАКТИВАЦИИ БРАДИКИНИНА В ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ МОРСКОЙ СВИНКИ**

*Козловский В.И.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Введение.** Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) широко применяются в настоящее время в кардиологии, в частности, при лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Ряд экспериментальных и клинических данных свидетельствуют о том, что наряду с ингибированием синтеза ангиотензина II, существенную роль в механизме лечебного действия данной группы лекарственных средств играет торможение инактивации брадикинина и увеличение его концентрации в сердце и сосудах с последующей активацией эндотелиальной L-аргинин-NO системы [1, 2, 4]. С другой стороны, известно, что в деградации брадикинина в сосудистом русле принимает также участие нейтральная эндопептидаза (НЭП) [3].

Целью настоящего исследования явилось сравнить вклад АПФ и НЭП в инактивации брадикинина в коронарном русле изолированного сердца морской свинки. Это позволит оценить перспективы возможного применения так называемых двойных ингибиторов АПФ и НЭП (например, омапатрилата) при патологии коронарных сосудов.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проведены на белых морских свинках обоих полов. После анестезии (пентобарбитал, 30–40 мг/кг массы тела, внутривенно) и вскрытия грудной клетки сердца изолировались, коронарное русло изолированного сердца перфузировалось ретроградно через аорту под постоянным перфузионным давлением 60 мм рт. ст. с использованием аппарата Лангендорфа (Hugo Sachs Electronics). В качестве перфузионного раствора использовался раствор Кребса-Ханзеля следующего состава (мМ): NaCl 118, CaCl<sub>2</sub> 2,52, MgSO<sub>4</sub> 1,64, NaHCO<sub>3</sub> 24,88, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,18, глюкоза 5,55, натрия пируват 2,0. Перфузионный раствор оксигенировался смесью 95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub> при 37°C. Сердца стимулировались с постоянной частотой 273 импульса в минуту. Объем жидкости, протекавшей в единицу времени, соответствовал величине коронарного потока, который регистрировался с помощью ультразвукового датчика (Hugo Sachs Electronics). Коронарный поток записывался в течение всего эксперимента, а затем анализировался с помощью специальной программы (PSCF-IGEL, Польша) [5].

Для оценки роли АПФ и НЭП в инактивации брадикинина исследовалось влияние ингибитора АПФ периндоприлата и ингибитора НЭП ти-

орфана на коронарную вазодилатацию, вызванную данным соединением. Брадикинин вводился в изолированное сердце морской свинки болюсно до применения указанных ингибиторов и в их присутствии. Для контроля функции АПФ регистрировали также коронаросуживающие ответы на ангиотензин I и ангиотензин II.

Результаты. Установлено, что периндоприлат ( $10^{-6}$  М) потенцировал коронарорасширяющий эффект брадикинина в изолированном сердце морской свинки (таблица 1). В то же время данный ингибитор практически полностью ингибировал коронаросуживающий ответ на ангиотензин I, не оказывая существенного влияния на коронарную вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином II.

Таблица 1 – Влияние периндоприлата ( $10^{-6}$  М) на изменение КП, вызванное брадикинином, ангиотензином I и ангиотензином II в изолированном сердце морской свинки – Ме (25%;75%) или  $M \pm S$

| Соединение     | Доза (М)           | Изменение КП (мл/мин)    |                                     |
|----------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|
|                |                    | без периндоприлата       | в присутствии периндоприлата        |
| Брадикинин     | $3 \cdot 10^{-13}$ | 0,71 (0,42;1,15); n=13   | 1,35 (1,01;3,43); n=13, p=0,0015*   |
|                | $10^{-12}$         | $5,38 \pm 2,78$ ; n=14   | $8,24 \pm 3,33$ ; n=14, p<0,0001*   |
|                | $3 \cdot 10^{-12}$ | $10,27 \pm 2,89$ ; n=9   | $12,28 \pm 4,04$ ; n=9, p=0,0284*   |
| Ангиотензин I  | $10^{-11}$         | -1,01 (-1,20;-0,90); n=6 | -0,01 (-0,33;0,25); n=6, p=0,0278*  |
|                | $10^{-10}$         | $-4,05 \pm 1,34$ ; n=12  | $-0,35 \pm 0,69$ ; n=12, p=0,0022*  |
| Ангиотензин II | $10^{-11}$         | -1,56 (-1,69;-0,86); n=5 | -2,57 (-3,04;-2,55); n=5, p=0,0431* |
|                | $10^{-10}$         | $-4,79 \pm 1,29$ ; n=11  | $-5,16 \pm 1,97$ ; n=11, p=0,2721   |

Примечание: p – вероятность нулевой гипотезы при сравнении с контролем (критерий Вилкоксона); \* – статистически достоверное различие в сравнении с контролем (p<0,05).

Ингибитор НЭП тиорфан в концентрации  $10^{-6}$  МЭ, которая оказывает ингибирующее действие на данный фермент [6], не потенцировал коронарорасширяющий эффект брадикинина, не влиял существенно на коронаросуживающее действие ангиотензина II, и в то же время несколько уменьшал коронарную вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином I (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние тиорфана ( $10^{-6}$  М) на изменение КП, вызванное брадикинином, ангиотензином I и ангиотензином II в изолированном сердце морской свинки – Ме (25%;75%) или  $M \pm S$

| Соединение     | Доза (М)           | Изменение КП (мл/мин)     |                                         |
|----------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
|                |                    | без тиорфана              | в присутствии тиорфана                  |
| Брадикинин     | $3 \cdot 10^{-13}$ | 1,55 (1,19;2,25); n=5     | 1,21 (1,00;1,46);<br>n=5, p=0,0796      |
|                | $10^{-12}$         | 4,68 $\pm$ 1,79; n=8      | 3,97 $\pm$ 1,96;<br>n=8, p=0,0687       |
|                | $3 \cdot 10^{-12}$ | 9,74 $\pm$ 3,35; n=8      | 8,71 $\pm$ 2,76;<br>n=8, p=0,0357*      |
| Ангиотензин I  | $10^{-10}$         | -3,65 (-5,18;-2,89); n=12 | -1,84 (-2,48;-1,51);<br>n=12, p=0,0037* |
| Ангиотензин II | $10^{-10}$         | -3,00 (-3,57;-2,62); n=11 | -2,09 (-2,57;-1,28);<br>n=11, p=0,2026  |

Примечание: p – вероятность нулевой гипотезы при сравнении с контролем (критерий Вилкоксона); \* – статистически достоверное различие в сравнении с контролем (p<0,05).

**Заключение.** Результаты проведенных исследований на изолированном сердце морской свинки позволяют сделать вывод о том, что решающая роль в инактивации брадикинина в коронарном русле принадлежит АПФ. В то же время вклад НЭП в деградацию данного аутокоида в коронарных сосудах не является существенным. В связи с этим дополнительное ингибирование НЭП с целью более эффективного воздействия на эндотелиальную L-аргинин-NO систему в данной области сосудистого русла представляется нецелесообразной.

#### Литература.

1. Cargnoni, A. Role of bradykinin and eNOS in the anti-ischaeamic effect of trandolapril / A. Cargnoni, L. Comini, P. Bernocchi [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 133, №1. – P. 145 – 153.
2. Cruden, N.L. Bradykinin contributes to the systemic hemodynamic effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure / N.L. Cruden, F.N. Witherow, D.J. Webb [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24, №6. – P. 1043 – 1048.
3. Graf, K. Bradykinin degrading activity in cultured human endothelial cells K. Graf, M. Grafe, W. Auch-Schwelk [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 20, Suppl. 9. – P. 16 – 20.
4. Ferrari, R. Insight into the Mode of Action of ACE Inhibition in Coronary Artery Disease: The Ultimate 'EUROPA' Story / R. Ferrari, K. Fox // Drugs. – 2009. – Vol. 69, №3. – P. 265 – 277.
5. Kozlovski, V.I. Effects of two beta-3 agonists, CGP 12177A and BRL 37344, on coronary flow and contractility in isolated guinea pig heart / V. I. Kozlovski, S. Chlopicki, R. J. Gryglewski // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 41, №5. – P. 706 – 713.

6. Miyamoto, A. Murata S., Nishio A. Role of ACE and NEP in bradykinin-induced relaxation and contraction response of isolated porcine basilar artery/ A. Miyamoto, S. Murata S, A. Nishio // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. –2002. – Vol. 365, № 5. – P. 365 – 370.

## **АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФОНД В СИММЕТРИЧНЫХ УЧАСТКАХ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ИНТАКТНЫХ КРЫС**

*Курбат М.Н.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

Проведя обобщение современных научных сведений, касающихся асимметрии и латерализации функций головного мозга, можно отметить, что биологически активные вещества неравномерно распределены между структурами ЦНС, а также правой и левой половинами мозга относительно среднесагиттальной плоскости. К примеру, в левом бледном шаре, базальных ядрах серотонина больше, чем в правых. Если доминирующим является правое полушарие, то выявляются обратные количественные соотношения серотонина между системами правого и левого полушарий. Дофамина больше в правой миндалине. У крыс в хвостатых и прилежащих ядрах обнаружено одинаковое количество норадреналина. Норадреналина в правом обонятельном бугорке у крыс больше, чем в левом, и, наоборот, больше в левом таламусе.

Имеются данные относительно содержания норадреналина, дофамина, холинацетилтрансферазы, гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), а также свободных жирных кислот в полушариях мозга. Содержание перечисленных соединений в левом полушарии выше, чем в правом. Для лобной доли характерно повышенное содержание N-ацетиласпартата и креатина в правом полушарии, а для теменной доли преобладание этих веществ и инозитола в левом полушарии головного мозга.

Нарушение межполушарных взаимоотношений в генезе психических расстройств, на сегодняшний день считается общепризнанным. В то же время нейрофизиологические особенности функционирования правого и левого полушария при ряде патологических состояний, характеризующихся органическим или функциональным поражением ЦНС, изучены недостаточно

Цель настоящей работы – провести комплексное сравнительное изучение содержания отдельных свободных аминокислот и их производных, а также особенностей аминокислотного пула в симметричных отделах лобных долей коры больших полушарий белых беспородных крыс-самцов.