

12. Судяков К. В. Системные механизмы эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1981. — 229 с.
13. De Moor P., Steeno O., Raskin N., Hentrix G. Fluorometric determination of free plasma 11-hydroxycorticosteroids in man. — Acta endocrinol., 1968, 33, N 2, p. 297—307.
14. Page H. J. Serotonin (5-hydroxytryptamine): the last four years. — Physiol. Rev., 1958, 38, N 3, p. 277—335.
15. Snyder J., Axelrod J., Zweig M. A sensitive and specific fluorescence assay for tissue serotonin. — Biochem. Pharmacol., 1965, 14, p. 831—832.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 29.09.83

УДК 616.12—008.331.1—092:577.175.859—612.215.3.015.3

В. В. Карпицкий, О. А. Гомазков

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ПРОСТАГЛАНДИНА-Е₁, БРАДИКИНИНА, АНГИОТЕНЗИНА-1 В ЛЕГОЧНОМ КРОВОТОКЕ У КРЫС СО СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Изменение метаболизма вазоактивных полипептидов [6, 12] и простагландинов [5] рассматривается как один из вероятных механизмов развития артериальной гипертензии. Легкие являются важным регулятором превращения или инактивации этих вазоактивных веществ [1, 16]. Поэтому процесс биотрансформации в легочном кровотоке прессорных и депрессорных гуморальных регуляторов кровообращения при артериальной гипертензии приобретает особое значение. Так, ранее нами было показано прогипертензивное изменение кининазной функции легких у кроликов с цереб्रोишемической и вазоренальной гипертензией [4]. В связи с этой задачей настоящего исследования является сравнительное изучение биотрансформации простагландина-Е₁, брадикинина, ангиотензина-1 в легочном кровотоке в динамике развития спонтанной гипертензии у крыс.

Методика. Опыты проведены на крысах-самцах со спонтанной гипертензией Окамото — Аоки (СГК) и нормотензивных крысах Вистар — Киото (НТК) в трех возрастных группах: 3; 6—8; 12—14 мес. Количество СГК в группах соответственно составляло 11, 12, 10 (масса 255±5, 263±7, 291±3 г), НТК — 11, 12, 9 (масса 224±6, 274±6, 358±16 г). Исследования проводили под уретановым наркозом (1,5 г/кг подкожно). О разрушении брадикинина и простагландина-Е₁ и превращении ангиотензина-1 в ангиотензин-2 судили по изменению дозы вещества, введенного в правый и левый желудочки сердца, и вызывающего стандартную гемодинамическую реакцию АД в ±15—20 мм рт. ст. в линейном диапазоне. Методика описана нами ранее [4].

В работе использованы следующие препараты: простагландин-Е₁, ангиотензин-1 и -2 фирмы «Sigma» (США), брадикинин фирмы «Reanal» (Венгрия). Рабочие растворы препаратов готовили в день опыта из базовых и вводили болюсом в объеме 0,2—0,3 мл. Результаты обрабатывали статистически с применением *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты. Как следует из таблицы, у СГК с возрастом наблюдается прогрессирующее повышение АД. Для СГК характерно уменьшение дозы брадикинина, ангиотензина-1 и -2, простагландина-Е₁, вызывающих стандартное изменение АД при введении препаратов в левый желудочек сердца. Это свидетельствует о повышении сосудистой реактивности к этим веществам при спонтанной гипертензии, что согласуется с данными других авторов [2, 3, 11, 17]. Следует отметить, что реактивность к брадикинину и ангиотензинам повышается по мере нарастания степени артериальной гипертензии.

Сравнение разницы доз брадикинина, введенных в правый и левый желудочки сердца («до легких и после них»), показывает, что разрушение этого депрессорного пептида в легочном кровотоке у СГК

Дозы простагландина -E₁ брадикинина, ангиотензина-1 и -2, вызывающие стандартные изменения среднего АД при введении в желудочки сердца нормотензивным (НТК) и спонтанно-гипертензивным (СГК) крысам ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группа крыс	Возраст, мес		
		3	6—8	12—14
Исходное АДср в бед- ренной артерии, кПа	НТК	13,0±0,3	12,2±0,5	12,7±0,4
	СГК	16,0±0,5**	18,4±0,5***	19,8±0,5***
Брадикинин (БК), мкг/кг				
Доза БК в ЛЖ	НТК	0,64±0,09	0,78±0,09	0,55±0,06
	СГК	0,24±0,03***	0,23±0,09***	0,14±0,03***
Разница доз БК для ПЖ и ЛЖ	НТК	5,37±0,74	6,15±0,72	4,79±0,55
	СГК	7,49±1,15*	10,44±1,21**	10,89±1,78**
Соотношение доз БК ПЖ/ЛЖ	НТК	10,6±1,3	9,8±1,2	11,1±1,4
	СГК	33,0±4,3***	54,6±5,9***	83,3±6,8***
Ангиотензины (АНГ), мкг/кг				
Доза АНГ-2 в ЛЖ	НТК	0,47±0,05	0,40±0,06	0,21±0,02
	СГК	0,35±0,06	0,13±0,02***	0,10±0,03**
Доза АНГ-1 в ЛЖ	НТК	0,98±0,08	1,36±0,15	0,56±0,10
	СГК	0,78±0,13	0,45±0,12**	0,22±0,06**
Разница доз АНГ-1 для ЛЖ и ПЖ	НТК	0,71±0,06	0,99±0,14	0,42±0,08
	СГК	0,25±0,08***	0,11±0,7***	0,04±0,03***
Соотношение доз АНГ-1 для ЛЖ и ПЖ	НТК	3,6±0,2	4,0±0,6	4,6±0,9
	СГК	1,5±0,1***	1,3±0,1***	1,1±0,1**
Простагландин E ₁ (ПГЕ ₁), мкг/кг				
Доза ПГЕ ₁ в ЛЖ	НТК	0,82±0,09	0,99±0,11	1,12±0,15
	СГК	0,51±0,10*	0,81±0,13	0,39±0,06**
Разница доз ПГЕ ₁ для ПЖ и ЛЖ	НТК	3,02±0,22	3,00±0,35	3,61±0,44
	СГК	0,91±0,11***	0,96±0,13***	0,81±0,24***
Соотношение доз ПГЕ ₁ для ПЖ и ЛЖ	НТК	5,0±0,6	4,0±0,3	5,3±0,7
	СГК	3,4±0,4*	2,3±0,3**	3,0±0,3**

Примечание. Достоверность различий (p) между НТК и СГК одного возраста: * $<0,05$, ** $<0,01$, *** $<0,001$. ЛЖ — введение в левый желудочек сердца, ПЖ — в правый.

увеличено: на 39 % в трехмесячном возрасте, на 70 % в 6—8 мес, на 127 % в 12—14 мес, по сравнению с НТК. Прогрессирующее увеличение кининазной функции легких при спонтанной гипертензии особенно заметно при сравнении соотношения доз брадикинина, введенных «до и после легких». По сути этот показатель является «коэффициентом метаболизма» брадикинина и показывает количество депрессорных единиц разрушенных в легких, при данной сосудистой реактивности. Превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 по аналогичным показателям у СГК снижено. С возрастом это явление прогрессирует. В трехмесячном возрасте превращение по разнице доз снижено на 65 %, в 6—8 мес — на 89 %, в 12—14 мес — на 91 %. Величина соотношения доз также указывает на прогрессирующее снижение превращения ангиотензина-1. По сравнению с НТК этот показатель в динамике развития гипертензии снижался в 2,4; 3,3; 4,2 раза соответственно.

Инактивация простагландина-E₁ в легочном кровотоке СГК снижена во всех возрастных группах примерно одинаково: по разнице доз соответственно на 70; 68; 77 %, а по соотношению доз — в 1,5; 1,7; 1,8 раза по сравнению с НТК. Отмечается также увеличение сосудистой реактивности к простагландину-E₁. Однако, в отличие от реактивности к брадикинину и ангиотензинам, ее закономерных изменений в динамике развития гипертензии не наблюдается. Это же относится и к величине инактивации простагландина-E₁ в легких.

Обсуждение результатов. Известно, что реактивность гладких мышц к брадикинину находится в обратной зависимости от концентрации циркулирующего в крови полипептида и что развитие артери-

альной гипертензии сопровождается увеличением этой реактивности [14, 19]. Обратное развитие гипертензии сопровождается нормализацией реактивности сосудов к брадикинину [17]. Анализируя наши результаты, можно полагать, что увеличение реактивности к исследованным полипептидам является вторичным по отношению к изменению метаболической функции легких при развитии спонтанной гипертензии у крыс. Об этом свидетельствует опережающий характер изменений кининазной и ангиотензин-превращающей функции легких. Так, первая в динамике становления гипертензии увеличивается в 2,6 раза (сравнение по соотношению доз), тогда как реактивность к брадикинину — в 1,6 раза. Кроме того, различия в реактивности между трех- и шести — восьмимесячными СГК незначительны, тогда как степень инактивации брадикинина заметно возрастает.

Прогрессирующее повышение кининазной и снижение ангиотензин-превращающей функции легких при развитии спонтанной гипертензии свидетельствует о возможной трансформации субстратной специфичности легочного ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Вероятной причиной этого могут являться системные нарушения функции клеточных мембран при данной форме артериальной гипертензии [7] и связанное с этим нарушение трансмембранного транспорта ионов [13]. Активность АПФ снижается при повышении концентрации ионов натрия в среде [15]. Не исключено, что сопряженные с натрием изменения относительной концентрации ионов хлора могут быть причиной избирательного торможения превращающей функции АПФ [1].

Увеличение реактивности к простагландину- E_1 , вероятно, отражает снижение его биосинтеза, обнаруженное у СГК [5]. Хотя, как следует из наших опытов, инактивация этого вещества в легочном кровотоке у гипертензивных крыс значительно снижена. Возможно, это имеет компенсаторное значение как в условиях снижения биосинтеза, так и в условиях повышенного разрушения депрессорного брадикинина. Конкретный механизм торможения инактивации простагландин- E_1 в легких может быть связан с торможением активности 15-ОН-дегидрогеназы ионами кальция [8], повышение внутриклеточной концентрации которых характерно для СГК [7], а также со снижением интерконверсии ПГЕ в прессорные ПГФ, за счет снижения активности ПГЕ-9-редуктазы при данной форме гипертензии [9].

Несомненно существенным является то, что обнаруженные изменения как реактивности, так и метаболической функции легких в отношении исследованных физиологически активных веществ проявляются уже на ранней стадии развития наследственно обусловленной артериальной гипертензии. Таким образом, эти сдвиги генетически детерминированы в комплексе изменений факторов гуморальной регуляции АД.

Сравнивая соотношение прессорных и депрессорных компонентов регуляции АД, следует констатировать, что значительное увеличение кинин-разрушающей активности легких (достигающее у СГК разницы в 6—8 раз), возможно, является ведущим фактором формирования стабильного высокого уровня АД. О важной роли депрессорного, кининового компонента сохранения нормального уровня АД свидетельствуют данные о связи гипотензивного эффекта специфических ингибиторов АПФ с накоплением брадикинина в циркулирующей крови [14, 18] и о подавлении такого эффекта антителами к брадикинину [10]. Мы полагаем, однако, что рассмотрение других механизмов регуляции АД, включающих участие катехоламинов, простагландинов других групп, а также нейропептидов, представит более полную картину патогенеза системной артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Гомазков О. А., Трапезникова С. С. Биохимическая и физиологическая характеристика кининазной и ангиотензинпревращающей функции легких. — Успехи соврем. биологии, 1978, 86, № 2, с. 259—268.