

Биол. ж. Армении. 41, № 3, 1988

УДК 616.12-008.331.1-085.2

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ТКАНИ ЛЕГКИХ У КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АПРЕССИНА

В. Г. ГОРОДКОВ, Л. А. ПАЩЕНКО, К. Л. ЕРЗИНКЯН

ВНИИ биотехнологии, Москва

Легкие — ангиотензин-превращающий фермент — апрессин.

Ангиотензин-превращающий фермент занимает особое место в регуляции сосудистого тонуса, благодаря тому, что осуществляет конвертирование неактивного пептида ангиотензина I в оказывающий мощное прессорное действие ангиотензин II и одновременно инактивирует сильный вазодилататор брадикинин.

Известно, что уровень активности АПФ играет существенную роль в регуляции ангиотензин-рениновой системы, участвующей в поддержании артериального давления [1]. Ингибиторы АПФ каптоприл и генотид являются эффективными гипотензивными средствами и успешно применяются в медицинской практике [8]. Подобно другим экзопептидазам АПФ представляет собой металлофермент, содержащий в активном центре атом цинка, его активность зависит от наличия в организме эндо- и экзогенных лигандов, способных отнимать или блокировать металл в активном центре [9, 12]. В связи с этим представляет интерес изучение влияния длительного применения гипотензивного препарата апрессина, способного связывать металлы, на активность АПФ и обмен цинка у крыс с быстрым и медленным фенотипом ацетилирования. Поскольку концентрация многих лигандов, в том числе и апрессина, зависит от активности конститутивного фермента N-ацетилтрансферазы [5], в работе учитывали фенотип ацетилирования животных.

Материал и методика. Эксперименты проводили на 45 беспородных крысах-самках массой 140–160 г. Первую опытную группу составляли 15 крыс с медленным фенотипом ацетилирования (уровень ацетилирования ниже 45%), а вторую — 15 крыс с быстрым фенотипом ацетилирования (уровень ацетилирования выше 45%), определенным методом Пребстита и Гаврилова в модификации Тимофеевой по соотношению в 6-часовой пробе мочи абсолютных концентраций свободного и ацетилированного тест-параля сульфадиметилна [6]. Еще 15 животных составляли контрольную группу, не получавшую апрессина. Животные опытных и контрольной групп в течение всего времени исследования находились на стандартном брикетированном корме. Животным опытной группы внутримышечно вводили апрессин, 10 мг/кг массы в течение периода

Сокращения: АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, C_{Zn} — концентрация цинка.

и второго месяцев и 20 мг/кг массы в течение третьего месяца. Контрольной группе животных вводили воду. Для определения динамики изменения изучаемых параметров действием апрессина по 5 крыс из каждой группы табивали декапитацией через 1 месяц, а остальных через 3 месяца после начала эксперимента. Активность АПФ в гомогенате легкого определяли модифицированными нами методом Падлиной и др. [3], а в тканях — на определении скорости гидролиза синтетического субстрата Кбз-Фен-Ен-Лей [10]. Для получения гомогената ткань легкого после удаления крупных бронхов измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера в течение 2 мин в ледяной бане из расчета 1 г ткани на 10 мл 0,9% NaCl. Флуоресценцию измеряли на приборе Хитачи модели 650-60. Концентрацию цинка в плазме крови определяли на спектрометре с индуктивно связанной плазмой фирмы «Лабтест» (ФРГ). Подготовку образцов проводили разработанным нами ранее способом [4].

Результаты и обсуждение. Результаты определения активности АПФ в ткани легкого и содержания цинка в плазме крови крыс при длительном воздействии апрессина представлены в таблице.

Активность АПФ в легочной ткани крыс в расчете на мг сухой массы ткани и содержание цинка в плазме крови

Группа крыс	1 месяц		3 месяца	
	активность АПФ, нмоль/мин/мг $M \pm m$	C_{Zn} , мкг/мл $M \pm m$	активность АПФ, нмоль/мин/мг $M \pm m$	C_{Zn} , мкг/мл $M \pm m$
Контроль	66,3 $\pm$ 8,8	0,99 $\pm$ 0,035	69 $\pm$ 4,1	1,0 $\pm$ 0,024
Быстрые ацетиляторы	58,5 $\pm$ 6,9 $p < 95\%$	0,99 $\pm$ 0,037 $p < 95\%$	55,3 $\pm$ 3,4 $p < 95\%$	0,99 $\pm$ 0,01 $p < 95\%$
Медленные ацетиляторы	59,3 $\pm$ 9,9 $p < 95\%$	0,91 $\pm$ 0,04 $p < 95\%$	35,8 $\pm$ 5,4 $p > 99\%$	0,86 $\pm$ 0,02 $p > 99,9\%$
Достоверность различий между быстрыми и медленными ацетиляторами	(не достов.) $p < 95\%$	(не достов.) $p < 95\%$	(достов.) $p > 99\%$	(достов.) $p > 99,9\%$

Как видно из таблицы, после 1 месяца введения апрессина между крысами опытных и контрольной групп еще нет достоверных различий в активности АПФ ткани легкого и концентрации цинка в плазме крови. Не обнаружено достоверных различий также в уровне активности АПФ ($P < 95\%$) и концентрации цинка в плазме ($P < 95\%$) между группами быстрых и медленных ацетиляторов. Однако через 3 месяца после начала введения апрессина активность АПФ у крыс с быстрым фенотипом ацетилирования все так же не отличается достоверно от контрольного показателя, тогда как у крыс с медленным фенотипом ацетилирования происходит заметное снижение активности АПФ ($P > 99\%$) и концентрации цинка в плазме крови ($P > 99,9\%$), как по сравнению с контролем, так и с аналогичным показателем группы быстрых ацетиляторов.

Как известно, в метаболизме апрессина участвует N-ацетилтрансфераза, которая осуществляет перенос ацетильных групп с ацетилкофермента А на аминогруппы различных субстратов, причем ацетилируемый апрессин теряет свои хелатирующие свойства. По-видимому, у крыс — медленных ацетиляторов происходит накопление в организме

апрессина и его неацетилированных метаболитов, способных к образованию прочных комплексов с цинком и другими металлами [11].

Поскольку около 50% находящегося в плазме крови цинка довольно слабо связано с альбумином и легко подвержено обмену [7], связывание его апрессином или каким-либо другим лигандом может приводить к нарушению транспорта цинка белками крови, что, в свою очередь, вызывает недостаток цинка в активном центре АПФ и снижение его активности. В пользу предположения о важной роли цинка в регуляции активности АПФ свидетельствуют полученные нами ранее данные о том, что цинк-дефицитная диета приводит к уменьшению артериального давления и активности АПФ в легочной ткани крыс [2], а также литературные данные о снижении активности АПФ в сыворотке и концентрации цинка в плазме крови крыс и морских свинок, получавших рацион с низким содержанием цинка [13, 14]. В последней работе было также продемонстрировано более сильное увеличение активности АПФ при добавлении цинка в образцы плазмы крыс, содержащихся на диете с недостаточным количеством этого микроэлемента, чем у крыс, получавших полноценную диету. Не исключая других механизмов действия апрессина, можно полагать, что снижение активности АПФ при длительном применении апрессина может внести свой вклад в суммарный гипотензивный эффект препарата, особенно при низких уровнях ацетилирования в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О. А., Трапезникова С. С. Успехи современной биологии, 86, 2, 259—268, 1978.
2. Городков Б. Г., Ерзинкян К. Л. В кн. Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения. Тез. докл., Ереван, 1984.
3. Павличиха Л. В., Елисеева Ю. Е., Позднеев В. Ф., Орехович В. Н. В сб.: Современные методы в биохимии, М., 147—151, 1977.
4. Пащенко Л. А., Ерзинкян К. Л., Гладких С. Н. Способ определения химических элементов в плазме сыворотки крови. Авт. свид. № 1193586, 1985.
5. Подымов В. К. Красная волчанка. 101, Ереван, 1982.
6. Полухова Л. М. В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии. 454, М., 1971.
7. Радбиль О. С. Вопросы питания, 6, 10—15, 1981.
8. Шварц Г. Я. Фармакология и токсикология, 2, 105—115, 1984.
9. Das M., Loffer K. L. J. Biol. Chem., 250, 6762, 1975.
10. Depierre D., Roth M. Enzyme, 19, 65—75, 1975.
11. Fallab F., Erlenmeyer G. Helv. Chim. Acta, 40, 363—368, 1957.
12. Prasad A. S. Am. J. Hematology, 6, 77—87, 1979.
13. Reeves P. G., O'Zell B. L. J. Nutr., 116, 1, 128—134, 1986.
14. White C. L. In Trace Element Metabolism in Man and Animals. Proceedings of the V Internat. Symp. on "Trace Element Metabolism in Man and Animals" held in 1984, 1985.

Поступило 5.1 1988 г.