

УДК 577.17

БИОХИМИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР А. А. Галоян,
А. С. Киракосова, С. П. Манджикян

Влияние тетрадекапептида—соматостатина на калликреин-кининовую систему крови крыс

(Представлено 17/VI 1974)

В течение последних 15 лет интенсивно проводятся работы по изучению гипоталамических нейрогормонов.

Наряду с этим успешно развивается исследование в области кининовой системы крови (¹⁻³). Имеется ряд сведений о том, что кинины и кининосвобождающие ферменты находятся под контролем гормонов (^{4,5}), а также об обратном влиянии кининов на секрецию гормонов (⁶).

Соматостатин—фактор, ингибирующий выделение соматотропина, был изолирован из гипоталамуса животных в лаборатории Гиймена, расшифрована его полная молекулярная структура и установлено, что он состоит из 14 аминокислот (⁷).

Как показывают наши данные, соматостатин сильно ингибирует активность пептидил-пептид гидролаз и пептидаз при инкубации гормона с гомогенатами различных частей мозга. Было показано также, что после предварительного внутривенного введения соматостатина кошкам дальнейшее раздражение периферического конца блуждающего нерва более не вызывает своего обычного коронарорасширяющего эффекта (⁸).

Все эти данные навели на мысль, что, вероятно, под влиянием соматостатина происходит также характерное изменение в активности ферментов кининовой системы.

Определяли три компонента калликреин-кининовой системы: 1) спонтанную эстеразную активность; 2) прекаликреин; 3) ингибитор калликрейна по методу Колмана и соавт. (⁹) в некоторой модификации Гомазкова и соавт. (¹⁰), которая заключалась в применении другого синтетического субстрата—N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) и фотометрического определения продуктов реакции гидроксиматным методом Брауна (¹¹).

В основе метода Колмана и соавт. (⁹) лежит специфическая активация плазмы крови каолином, при которой из прекаликрейна обра-

зуется калликреин, благодаря быстрой активации фактора Хагемана и его фрагмента XII f (¹²). Максимум активности калликреина определяется на 1-й минуте активации плазмы каолином. Аргинин-эстеразную активность образовавшегося калликреина определяли по расщеплению синтетического субстрата БАЭЭ Эстераза, активируемая каолином, в отличие от других эстераз крови, является истинно калликреином (¹³), т. е. реакция эта строго специфическая. Быстрое падение эстеразной активности после максимального активирования ее обусловлено ингибированием плазменного калликреина. По величине этой заторможенной активности, измеренной через 10 мин после воздействия каолина, и судят об активности его ингибитора.

Кроме этих двух показателей измеряется также исходная спонтанная аргинин-эстеразная активность, куда, помимо калликреина, входит свободная активность плазмина, тромбина и других эстераз.

Спонтанная эстеразная активность определяется без экспозиции плазмы каолином.

Результаты определения выражали в следующих величинах: спонтанная эстеразная активность и прекалликреиноген—числом микромолей субстрата БАЭЭ, гидролизованного 1 мл плазмы за 1 час. Активность ингибитора выражали в условных единицах, принимая за 1 условную единицу величину торможения, которая на 10-й минуте составляет 50% торможения максимальной активности калликреина на 1-й минуте.

Опыты ставили на белых крысах, весом 150—200 г. Соматостатин вводили внутривенно в *v. jugularis* в дозе 1 мкг на крысу под легким эфирным наркозом, гормон роста—в дозе 10—100 мкг на целое животное. Кровь брали спустя 30 мин после введения гормона в полиэтиленовые пробирки для предотвращения спонтанной активации калликреина. Опыты проводили в силиконированной посуде.

Как видно из табл. 1, под действием соматостатина спонтанная эстеразная активность повышается от $21,21 \pm 3,32$ мкмоль гидролизо-

Таблица 1

Активность компонентов калликреин-кининовой системы плазмы крови крыс в норме и после введения соматостатина и гормона роста

Определяемый компонент	Статистический показатель	Контроль	Через 30 мин после введения соматостатина	Через 30 мин после введения гормона роста
СА	$M \pm m$ \bar{P}	$21,21 \pm 3,32$	$184,7 \pm 14,3$ $P > 0,002$	$22,0 \pm 10,51$ $P < 0,5$
ПКК	$M \pm m$ \bar{P}	$134,16 \pm 8,57$	$70,2 \pm 16,79$ $P > 0,01$	$156,0 \pm 20,81$ $P < 0,5$
ИК	$M \pm m$ \bar{P}	$1,22 \pm 0,077$	$0,58 \pm 0,20$ $P > 0,02$	$1,16 \pm 0,107$ $P < 0,5$

Обозначения: СА—спонтанная эстеразная активность (в мкмольях БАЭЭ в 1 мл плазмы за 1 час); ПКК—прекалликреин (в мкмольях БАЭЭ в 1 мл плазмы за 1 час); ИК—ингибитор калликреина (в условных единицах).

нашого субстрата БАЭЭ до $184,7 \pm 34,3$ мкмоля. Уровень прекалликреина уменьшился до $70,2 \pm 16,79$ мкмоля по сравнению с контрольной величиной, которая составляет $134,16 \pm 8,57$ мкмолей. Уменьшается также активность ингибитора калликреина с $1,22 \pm 0,077$ до $0,58 \pm 0,20$ мкмолей.

Таким образом, под действием соматостатина значительно активируется калликреин-кининовая система. Уменьшение прекалликреина в плазме свидетельствует о превращении его в калликреин. Видимо, снижение активности ингибитора калликреина и способствует в значительной мере ускорению этого процесса. Вообще, можно предположить, что понижение уровня прекалликреина должно сопровождаться повышением спонтанной активности, так как прекалликреин превращается в калликреин, увеличивая величину спонтанной активности.

Для того, чтобы проследить за изменением компонентов кининовой системы в динамике, мы брали кровь у крыс через 10, 20 и 30 мин. после воздействия соматостатина. Активность кининовых компонентов возрастает, достигая максимума на 30-й минуте после воздействия соматостатина. Чтобы исключить роль соматотропина в реализации действия соматостатина на кининовую систему, в серии опытов мы изучили влияние внутривенного введения гормона роста в дозе 10—100 мкг на целое животное.

Как видно из табл. I, гормон роста не оказывает влияния на спонтанную эстеразную активность, содержание прекалликреина и ингибитора калликреина.

Интересно заметить, что как показывают наши опыты, коронаро-расширяющие нейрогормоны «К» и «С», выделенные нами из гипоталамуса крупного рогатого скота (¹⁴), оказывают противоположное соматостатину влияние на кининовую систему крови. Вероятно, этим можно объяснить и купирование эффекта раздражения блуждающего нерва под диафрагмой на коронарные сосуды.

Институт биохимии
Академии наук Армянской ССР

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ քղրակից-անդամ Ա. Ա. ՊԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ԿԻՐԱԿՈՍՈՎԱ, Ա. Գ. ՄԱՆՋԻԿՅԱՆ:

Տեւոգադեկապեպտիդ-սոմատոստատինի ազդեցությունն առնետների արյան կալիկրեին-կինինային սիստեմի վրա

Ուսումնասիրվել է սոմատոստատինի ազդեցությունն առնետների արյան պլազմայի կալիկրեին-կինինային սիստեմի կոմպոնենտների վրա: Առնետներին սոմատոստատինի ներերակային ներարկումից 30 րոպե հետո տեղի է ունենում պրեկալիկրեինի և կալիկրեինի արգելակիչի բանակի նվազում, որը ուղեկցվում է սպոնտան էստերազային ակտիվության բարձրացմամբ:

Հետևաբար, սոմատոստատինի ազդեցության տակ զգալիորեն ակտիվանում է կալիկրեին-կինինային սիստեմը:

Այս հորմոնը չի ներգործում կինինային սխտեմի կոմպոնենտների
բանակի վրա: Հավանական է, որ սոմատոտատինն արյան շրջանառության
մեջ է թափանցում և ուղղակի ներգործում արյան կինինային սխտեմի վրա:

ЛИТЕРАТУРА — ԿՐԿԿԵՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ Т. С. Пасхина, В кн. Совр. вопросы эндокр., стр. 108 (1972). ² О. А. Гомазков, Кардиология, 7, 130 (1973). ³ М. Schachter, Physiological reviews 49, 509 (1969).
⁴ Motoi Yoshiko, Iizuka Miki, „Nat. Inst. Anim. Health Quart“ 10, 26 (1970).
⁵ M. J. Cline, K. L. Melmon, Science, 153, 3740, 1135 (1966). ⁶ J. H. Hauger-Kleven-
ne, Acta Physiol. Latinoamerik, 20, 238 (1970). ⁷ R. Burgus, N. Zing, M. Butcher,
R. Gullermin, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 3, 70 (1973). ⁸ А. А. Галоян, Р. А. Алек-
саян, Биол. ж. Армении, 6, 35 (1974). ⁹ R. W. Colman, I. W. Mason, S. Sherry,
Ann. Intern. Med. 71, 763 (1969). ¹⁰ О. А. Гомазков, Н. В. Комиссарова, Л. В.
Большакова, Н. Н. Теплова, Кардиология, 6, 25 (1972). ¹¹ M. E. Brown, Lab. Clin.
med. 55, 616 (1960). ¹² M. J. Soltay, H. Z. Mevat, A. H. Orge-Anwar, Proc.
Soc. Exp. Biol., 138, 952 (1971). ¹³ R. W. Colman, I. Maltler, S. Sherry, J. Clin.
Invest. 48, 11, 23 (1969). ¹⁴ А. А. Галоян, Вопросы биохимии мозга. Изд. АН
Арм. ССР, VIII, 107 (1973).

