

Цереброваскулярная активность гипоталамического дипептида аргинилфенилаланин

А.А. Галоян, Л.А. Саакян*, С.Г. Чаилян, В.Т. Карамян*

Институт биохимии им. Г.Х. Бунятыана НАН РА

*ЕрГМУ им. М. Герацци

375044, Ереван, ул. Паруйра Севака, 5/1

Ключевые слова: гипоталамус, С-модулины, Ca^{2+} -кальмодулин зависимые ферменты, нейропептиды, дипептид Arg-Phe, локальный мозговой кровоток, среднее артериальное давление, NO-синтаза

Оценивая современную тенденцию развития физиологии мозгового кровообращения, следует отметить, что при всем многообразии подходов все большее внимание в вопросах регуляции кровоснабжения и метаболизма мозга уделяется эндогенным физиологически активным веществам, в том числе и пептидам.

Пептиды, достигающие цереброваскулярного русла, происходят из двух разных источников: так называемого "интратруминального", который представляется циркулирующими в крови пептидами, берущими начало от гипоталамо-гипофизарной системы, надпочечников и т.д., и "экстратруминального источника", который представляется нейропептидами, синтезирующимися в мозговой ткани и в основном выделяющимися из симпатических, парасимпатических и сенсорных периваскулярных нервных окончаний [10, 17]. Кроме этого, некоторые пептиды (эндотелины, ангиотензины) синтезируются в сосудистой стенке и имеют определенное значение в процессах регуляции мозгового кровообращения [26, 27].

В конце 80-х гг. А.А. Галояном и сотрудниками при фракционировании препарата нейрогормона С (выделенного из гипоталамуса крупного рогатого скота) с помощью ОФ ВЭЖХ были выделены три фактора пептидной природы – С-модулины (С-I, С-II и С-III), являющиеся Ca^{2+} -независимыми аллостерическими стимуляторами ряда высокоочищенных Ca^{2+} -кальмодулинзависимых ферментов: цАМФ-фосфодиэстеразы (цАМФ ФДЭ), киназы легкой цепи миозина (КЛЦМ), 5'-нуклеотидазы, кальмодулинзависимой протеинкиназы, киназы фосфоорилазы [4, 5]. Установлена способность С-модулинов стимулировать цАМФ ФДЭ мозговой ткани в 6–10 раз вне зависимости от присутствия ионов Ca^{2+} и кальмодулина. При этом С-I проявляет максимальное активирующее действие в отношении цАМФ ФДЭ мозга [14]. В дальнейших

исследованиях А.А. Галояном (Beckman Research Institute of the City of Hope, USA) из С-I в индивидуальном виде была выделена и методами масс-спектрального анализа и микросеквенирования установлена первичная структура пептида (C_1) с аминокислотной последовательностью – L-аргинил-L-фенилаланин (Arg-Phe) [3]. Дипептид Arg-Phe был также выделен и идентифицирован из гипоталамуса человека [6].

Целью данной работы явилось изучение влияния дипептида Arg-Phe на мозговое кровообращение крыс.

Материал и методы

Для изучения цереброваскулярной активности дипептида Arg-Phe был использован синтетический дипептид, полученный классическим методом синтеза аргинил-дипептидов [11, 33]. Коротко – трикарбобензоксид-L-аргинин конденсировали с этиловым эфиром L-фенилаланина методом смешанных ангидридов. Полученный этиловый эфир трикарбобензоксид-L-аргинил-L-фенилаланина был подвергнут щелочному гидролизу и восстановлен каталитическим гидрогенолизом (H_2/Pd). Окончательная очистка синтетического дипептида осуществлялась с помощью ОФ ВЭЖХ. Время выхода синтетического дипептида соответствует времени выхода нативного дипептида Arg-Phe в идентичных хроматографических условиях (рис. 1) [6].

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах, массой 160–190 г.

При определении локального мозгового кровотока (ЛМК) водный раствор дипептида вводили в/б (0,2 мл/100 г) в дозах А, В, С и D (7×10^{-6} , 7×10^{-7} , 7×10^{-8} и 7×10^{-9} моль/кг соответственно) четырем разным группам крыс под нембуталовым наркозом (40 мг/кг).

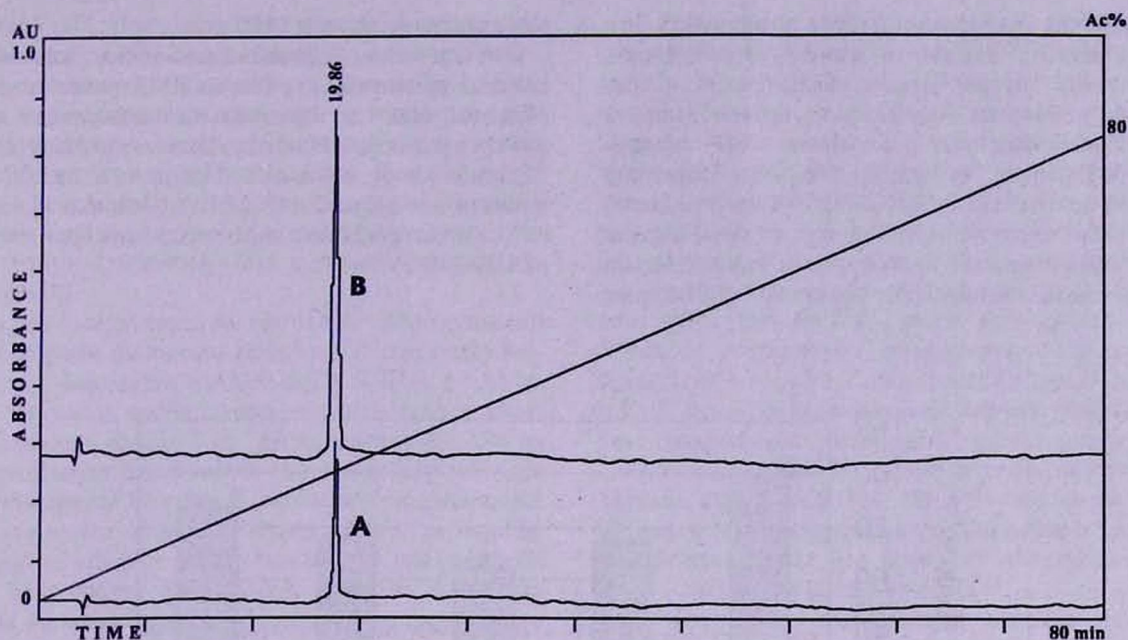


Рис. 1. Идентификация нативного (А) и синтетического (В) дипептидов Arg-Phe методом ОФ ВЭЖХ. Тандемная система обращеннофазовых колонок "Biosphere Si-100 C₈" и "Biosphere Si-300 C₁₈". Элюенты — ацетонитрил/0,1% раствор ТФУ. Линейный градиент со скоростью потока 1 мл/мин. Длительность эксперимента — 80 мин; детекция осуществлялась при 210 нм.

Дипептид Arg-Phe разводили в дистиллированной воде в день эксперимента за 30 мин до введения. ЛМК определялся методом лазерной доплер-флоуметрии (флоуметр BLF 21, Transonic Systems, Inc., США), позволяющим достоверно и малоинвазивно регистрировать изменения ЛМК [28]. Игольчатый электрод устанавливался под микроскопом вдали от крупных мозговых сосудов через трепанационное отверстие в правой теменной области крыс без повреждения твердой мозговой оболочки. В работе ЛМК выражается в процентах к исходному его значению до введения дипептида.

Среднее артериальное давление измерялось ртутным манометром в правой бедренной артерии крыс после в/б введения различных доз (А, В, С и D) дипептида.

Для изучения сократимости сосудистых препаратов был использован метод изолированных органов [2]. После декапитации отпрепарировались грудная и брюшная части аорты крыс. Аорта разрезалась на кольца толщиной 2 мм, которые соединялись шелковыми нитями. Исходная нагрузка на препарат составляла 0,6–0,8 г. В качестве перфузионного раствора использовался аэрируемый карбогеном буферный раствор Кребса-Хенселейта следующего состава: NaCl–6,89 г; KCl–335 мг; CaCl₂–227 мг; MgSO₄ × 7H₂O–246 мг; KH₂PO₄–136 мг; NaHCO₃–2,1 г; глюкоза–1,08 г (в одном литре раствора) при температуре

36,5–37,0°C и pH=7,38–7,42. Регистрация изотонического сокращения изолированного сосуда проводилась аппаратом "Isotonische Messeinrichtung" (Германия). Использовались пять разных доз дипептида (10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸ и 10⁻⁹ М соответственно), полученные результаты выражены в процентах по отношению к сокращению, вызванному 5×10⁻²М KCl.

При определении активности синтазы оксида азота (NO-синтаза) в мозговой ткани, использовались четыре группы крыс, три из которых в/б получали А, В и С дозы дипептида, а четвертая группа (получавшая дистиллированную воду в/б) использовалась в качестве контроля. Качественное определение активности NO-синтазы в мозговой ткани, проводилось гистохимическим методом NADPH-диафоразы, ранее описанным Vincent S.R. и Kimura H. [32].

Полученные данные были статистически обработаны с оценкой степени достоверности в рядах по парным типам t-теста Стьюдента при двухстороннем распределении и приведены в виде M±m.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в ответ на в/б введение всех доз дипептида Arg-Phe отмечается постепенное снижение ЛМК у крыс до 30-й минуты, которое сохраняется на этом уровне даже через 2 ч

после введения препарата. Следует подчеркнуть, что такая активность дипептида имитирует активность "классических" нейропептидов, включенных в процесс регулирования мозгового кровообращения (вазоактивный кишечный полипептид – VIP; гипофизарный полипептид, активирующий аденилатциклазу – PACAP; пептид, связанный с геном кальцитонина – CGRP; нейропептид Y – NPY и др.), которые в отличие от непептидных нейротрансмиттеров (норадреналин, ацетилхолин, NO) проявляют длительное

вазоактивное действие [15].

По полученным данным, доза-эффект зависимость влияния дипептида Arg-Phe на ЛМК имеет колоколообразный вид, где максимально подавляющее действие средней дозы дипептида более выражено (доза В: $35,6 \pm 5,3\%$, $n=6$), чем высокой (доза А: $25,6 \pm 1,0\%$, $n=6$) и низких доз (дозы С и D: $23,7 \pm 1,1\%$, $n=6$ и $12,4 \pm 1,0\%$, $n=6$ соответственно) дипептида, во всех группах $p < 0.05$ (рис.2).

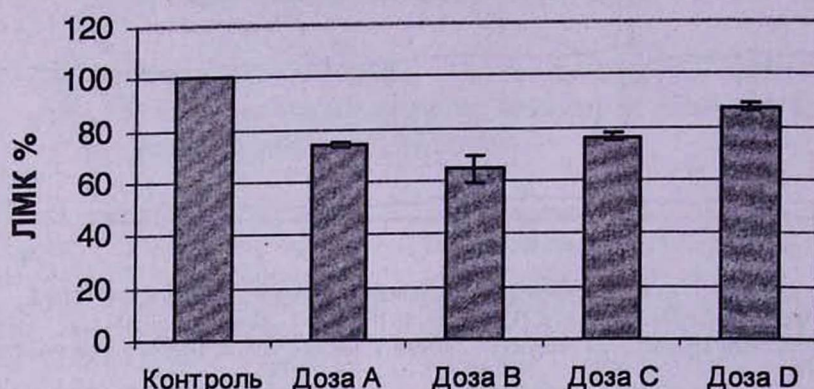


Рис.2. Доза-эффект зависимость влияния дипептида Arg-Phe на ЛМК. Сравнивалось изменение ЛМК на 30-й мин после введения различных доз дипептида.

Интересно, что в наших экспериментах, изменений со стороны системного артериального давления не отмечалось. В то же время, по данным Thieme et al. [31], однократное в/в введение дипептида Arg-Phe крысам в дозе 10–1000 мкг/кг приводит к дозозависимому резкому и мимолетному повышению среднего артериального давления (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). При инфузионном введении дипептида в дозе 10–100 мкг/кг/мин существенных гемодинамических изменений не отмечается, тогда как при инфузионном введении 1–20 мкг/кг/мин отмечаются изменения САД и ЧСС, которые продолжаются параллельно инфузии дипептида. Важно отметить, что, по мнению авторов, гемодинамическая активность дипептида Arg-Phe обусловлена его центральным симпатизирующим действием. Свидетельством этого является повышение концентрации норадреналина (НА) в плазме крови (в 2–3 раза при в/в введении 100 мкг/кг дипептида) без изменения концентрации адреналина, что сохраняется при адреналэктомии и исчезает у спинальных крыс [31]. Отсутствие изменений системного артериального давления в наших исследованиях можно объяснить различием

путей введения препарата в организм (в/б вместо в/в). При в/б введении концентрация дипептида в крови не достигает достаточного уровня для проявления эффектов на САД и ЧСС. Это дает основание также предположить, что церебральные сосуды более чувствительны в отношении дипептида Arg-Phe, чем периферические.

Симпатические нервные окончания, иннервирующие краниальные структуры, в основном берут начало от верхнего шейного и звездчатого узлов, активация которых приводит к вазоконстрикции мозговых сосудов, понижению внутричерепного давления, объема крови и цереброспинальной жидкости [17]. Эти эффекты в основном опосредуются НА, NPY и АТФ, где НА в основном обуславливает первичную стадию симпатической вазоконстрикции мозговых сосудов, за которой следует долговременная вазоконстрикция, опосредованная NPY [15]. Кроме верхнего шейного и звездчатого узлов, внутрипаренхимальные мозговые микрососуды иннервируются норадренергическими волокнами, берущими начало из голубого пятна (locus coeruleus), что имеет особое значение в снижении мозгового кровотока в условиях стресса и тревожных

состояний [20]. Плотность симпатической иннервации в каротидной системе более высокая, по сравнению с вертебро-базилярной системой, уменьшается параллельно с уменьшением диаметра мозговых сосудов [13, 17]. Следует отметить, что симпатическая активация приводит к уменьшению калибра проксимальных цереброваскулярных сегментов, тогда как это имеет минимальный эффект на более дистальные сосуды из-за активации компенсаторных ауторегуляторных механизмов [9].

Так как С-модулины являются Ca^{2+} -независимыми стимуляторами высокоочищенных Ca^{2+} /кальмодулин-зависимых ферментов (цАМФ ФДЭ, КЛЦМ и т.д.) [4, 5, 14], мы сочли необходимым изучить прямое влияние различных доз (10^{-9} – 10^{-5} М) дипептида Arg-Phe на сократительную способность изолированных сосудистых препаратов *in vitro*. В результате исследований выяснилось, что прямое действие дипептида Arg-Phe на тонус сосудистой стенки зависит от применяемой дозы. Доза-эффект зависимость влияния дипептида Arg-Phe на сократительную способность изолированной аорты имеет колоколообразный вид, где высокие (10^{-5} и 10^{-6} М) и низкие (10^{-8} и 10^{-9} М) дозы дипептида обладают вазоконстрикторной активностью ($20,14 \pm 6,83$ %, $n=5$; $4,15 \pm 0,64$ %, $n=5$; $3,0 \pm 0,51$ %, $n=5$; $10,0 \pm 2,40$ %, $n=5$ соответственно), а средняя доза (10^{-7} М), вопреки нашим ожиданиям, – некоторой вазодилаторной активностью ($3,25 \pm 0,83$ %, $n=5$) во всех группах $p < 0,05$ (рис.3).

Можно предположить, что под действием дипептида Arg-Phe в сосудистой стенке, кроме цАМФ ФДЭ, КЛЦМ и других ферментов, опосредующих вазоконстрикцию, активируются также другие Ca^{2+} /кальмодулинзависимые ферменты, ответственные за вазодилатацию, и соотношение этих двух функционально противоположных механизмов, меняется под действием различных доз дипептида.

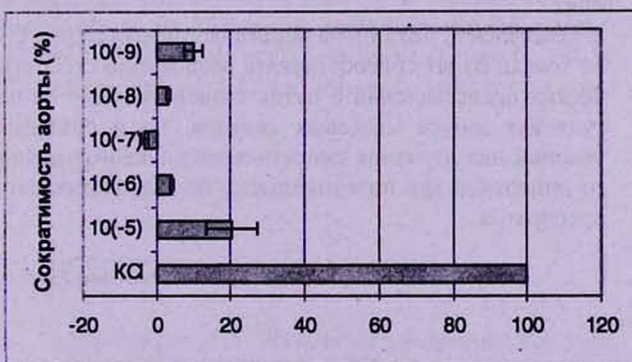


Рис.3. Доза-эффект зависимость влияния дипептида Arg-Phe на сократимость изолированной аорты (в процентах по отношению к сокращению, вызванному 5×10^{-2} М KCl).

В ходе наших исследований было также изучено влияние дипептида на активность NO-синтазы мозговой ткани крыс, которая ответственна также за биосинтез мощного вазодилаторного фактора – NO, “высвобождающегося” из периваскулярных нитроксидагических нервных окончаний и эндотелиальных клеток мозговых сосудов. Известно, что нитроксидагические периваскулярные нервные окончания крупных мозговых артерий берут начало из парасимпатических (в основном из основно-небной и ушной) и сенсорных (тройничного) узлов, в то время как артериолы и микрососуды иннервируются отдельными нейронами вещества мозга, содержащих NO-синтазу [18]. В мозге грызунов и быка периваскулярные нитроксидагические окончания расположены более плотно в каротидной системе и уменьшаются в каудальном направлении [24, 29], а у человека периваскулярные нитроксидагические окончания встречаются относительно реже и в основном обнаруживаются в дистальных мозговых артериях [24].

В результате исследования влияния дипептида Arg-Phe на активность NO-синтазы в мозговой ткани крыс было выяснено, что, по сравнению с контрольной группой, в разных отделах мозга под влиянием дипептида отмечается увеличение как числа, так и интенсивности окрашивания нейронов и, в некоторой степени, периваскулярных нервных окончаний и эндотелиальных клеток микрососудов мозга, позитивно реагирующих на NO-синтазу. Повышение активности NO-синтазы мозговой ткани под влиянием дипептида Arg-Phe может быть обусловлено следующими механизмами: 1) так как NO-синтазы являются Ca^{2+} /кальмодулинзависимыми ферментами, то вероятно, что дипептид Arg-Phe как представитель С-модулинов (аллостерический стимулятор Ca^{2+} /кальмодулинзависимых ферментов) [4,5,14] стимулирует его активность; 2) нитроксидагическая система компенсаторно активируется в ответ на снижение ЛМК, вызванного дипептидом Arg-Phe [12]; 3) аргинин, образующийся при протеолизе дипептида Arg-Phe, служит в качестве субстрата NO-синтазы [16]; 4) дипептид Arg-Phe, активирующий симпатическую систему мозга [31], приводит к активации нитроксидагической системы посредством аксон-аксонального взаимодействия [19]. Повышение активности NO-синтазы в мозговой ткани под влиянием дипептида Arg-Phe тоже свидетельствует о том, что дипептид приводит к активации функционально противоположных механизмов в организме, из которых по отношению к сосудистой системе превалирует вазоконстрикторный механизм.

В организме существуют биологически активные пептиды (FMRF-NH₂ и FMRF-NH₂-подобные пептиды, γ -меланоцитстимулирующий гормон, Met-энкефалин-Arg⁶-Phe⁷, LVV- и VV-геморфин-7) с С-концевой Arg-Phe или Arg-Phe-NH₂-аминокислотной последовательностью, способные вызывать повышение САД и

ЧСС в результате активации симпатической системы центральным механизмом [7, 21, 23, 31]. Структурной единицей этих пептидов, ответственной за вазоконстрикторную активность, является Arg-Phe/Arg-Phe-NH₂-аминокислотная последовательность, отсутствие которой приводит к потере или резкому подавлению вазоконстрикторной активности этих пептидов. По мнению Mues G. и соавторов [22], вазоконстрикторная активность Arg-Phe и Arg-Phe-NH₂ дипептидов различается незначительно, тогда как, по данным Moisan S. и соавторов [21], LVV-геморфин-7 и его структурные аналоги с С-концевой Arg-Phe-NH₂-аминокислотной последовательностью обладают более выраженной вазоконстрикторной активностью, чем те же пептиды с С-концевой Arg-Phe-аминокислотной последовательностью. Предполагается, что такая модификация повышает устойчивость этих пептидов к протеолитическим ферментам. Интересно также, что D-Arg-L-Phe обладает десятикратно слабой вазоконстрикторной активностью по сравнению с Arg-Phe, а L-Phe-L-Arg практически неактивен [31]. По мнению Moisan S. и соавторов [21], активация симпатической системы под влиянием LVV-геморфин-7 и FMRF-NH₂-подобных пептидов в некоторой степени (примерно 50%) обусловлена активацией фенитоинчувствительных рецепторов, связанных с Na⁺-каналами. Szikra J. и соавторы [30] описывают неопиоидные (налексон-нечувствительные), G-протеин-опосредованные места связывания LVV-геморфин-7, Met-энкефалин-Arg⁶-Phe⁷ и FMRF-NH₂-подобных пептидов в мозговых мембранах крыс [30]. Moisan S. и соавторы [21] сообщают, что вазоконстрикторная активность LVV-геморфин-7 и структурных аналогов с С-концевой Arg-Phe-аминокислотной последовательностью уменьшается под действием фентолиниума, фентоламина, празозина, антагониста NPY-1-рецепторов, клонидина и гуанетидина (более выраженное действие отмечается у последних двух препаратов), а повышение ЧСС ингибируется под действием клонидина, гуанетидина и пропранолола. Этот факт также говорит о том, что кроме симпатической системы в вазоконстрикторном действии пептидов с С-концевой Arg-Phe аминокислотной последовательностью вовлечены и другие механизмы. В исследованиях *in vitro* была выявлена способность дипептида Arg-Phe дозозависимым образом (10–500 нмоль в про-

бе – колоколообразная зависимость) ингибировать АДФ-рибозилирование белков синаптических мембран больших полушарий мозга крыс [8], что имеет модулирующее значение в процессах высвобождения Ca²⁺-ионов из внутриклеточных депо, проведении внешних сигналов от рецепторов к эффекторным системам (аденилатциклаза, фосфолипазы C, A₂ и D, ионные каналы) и т.д. Важно также отметить, что LVV-геморфин-7 и другие геморфины (0,1 мкг/мл) вызывают сокращение препаратов изолированных аорт кроликов [1, 3] в том случае, когда дезэндотелизированные препараты аорты крыс нечувствительны к LVV-геморфин-7 и его структурным аналогам [25]. Достоин внимания также тот факт, что некоторые FMRF-NH₂-подобные пептиды в концентрации 10⁻⁵ М вызывают расслабление препаратов изолированных аорт крыс, предварительно тонизированных простагландином F_{2α} [7].

Вышеизложенное дает основание предположить, что эндогенный дипептид Arg-Phe, так же как и другие нейропептиды имеет определенное значение в регуляции мозгового кровообращения и, возможно, в других не менее важных функциях мозга. Предполагается, что цереброваскулярная активность дипептида Arg-Phe обусловлена как прямым его действием на сосудистую стенку, так и опосредованно с участием симпатической и нитрооксидэргической систем. Как следует из экспериментальных данных, под влиянием дипептида Arg-Phe активируются противоположные механизмы, из которых по отношению к сосудистой системе превалируют вазоконстрикторные механизмы. Вместе с этим пока остаются невыясненными главные молекулярные механизмы действия дипептида Arg-Phe, степень его проницаемости через гематоэнцефалический барьер и другие фармакокинетические показатели, тип рецептора(ов), опосредующего действие дипептида, роль и количественные изменения его в цереброваскулярных патологических состояниях.

Выявление механизма действия дипептида Arg-Phe не только будет способствовать расширению теоретических представлений о путях воздействия его на регуляцию тонуса мозговых сосудов, но и созданию условий для изучения синтетических аналогов данного дипептида как потенциальных фармакологических препаратов.

Поступила 15.08.03

Выражаем благодарность проф. А.С. Канаяну (Центр клинической патологии), К.Б. Ашрафяну и А.В. Байкову (кафедра фармакологии, ЕРГМУ) за помощь, оказанную при проведении исследований.

Հիպոթալամիկ արգինիլֆենիլալանին երկպեպտիդի ուղեղանոթային ակտիվությունը

Ա.Ա. Գալոյան, Լ.Ա. Սահակյան, Ս.Գ. Չախյան, Վ.Տ. Զարամյան

Ուսումնասիրվել է, նախկինում ցուլի և մարդու հիպոթալամիկ անջատված, արգինիլֆենիլալանին երկպեպտիդի տարբեր դեղաչափերի ազդեցությունը (A, B, C և D – 7×10^{-6} , 7×10^{-7} , 7×10^{-8} and 7×10^{-9} Մ/կգ համապատասխանաբար) առնետների տեղային ուղեղային արյունահոսքի (տ.ՈԲԱՀ) վրա լազեր դոպլեր ֆլուումետրիայի մեթոդով: Պարզվել է, որ տ.ՈԲԱՀ իջնում է ի պատասխան երկպեպտիդի բոլոր դեղաչափերի ն/ո ներմուծման և պահպանվում այդ մակարդակում մոյնիսկ ներարկումից 2 ժ անց:

Դեղաչափ-ազդեցության կորն ունի զանգված-ման տեսք, որտեղ երկպեպտիդի միջին դեղաչափի ազդեցությունն ավելի արտահայտված է (դեղաչափ B՝ $35,6 \pm 5,3\%$, $n=6$) բարձր (դեղաչափ A՝ $25,6 \pm 1,0\%$, $n=6$) և ցածր (դեղաչափ C և D՝ $23,7 \pm 1,1\%$, $n=6$ և $12,4 \pm 1,0\%$, $n=6$, համապատասխանաբար) դեղաչափերի համեմատությամբ, բոլոր տվյալների համար $p < 0.05$:

Երկպեպտիդի ազդեցությամբ միջին զարկերակային արյան ճնշման փոփոխություններ չեն դիտվել:

Պարզվել է, որ երկպեպտիդը ցուցաբերում է ուղղակի ազդեցություն արյունատար անոթների վրա, իսկ առնետների մեկուսացված աորտայի վրա այդ ազդեցությունն կախված է երկպեպտիդի դեղաչափից՝ բարձր (10^{-5} և 10^{-6} Մ) և ցածր (10^{-8} և 10^{-9} Մ) դեղաչափերն առաջացնում են անոթասեղմում ($20,14 \pm 6,83\%$, $n=5$ և $4,15 \pm 0,64\%$, $n=5$; $3,0 \pm 0,51\%$, $n=5$ և $10,0 \pm 2,40\%$, $n=5$ համապատասխանաբար), այն դեպքում, երբ միջին դեղաչափն (10^{-7} Մ), հակառակ մեր սպասումների՝ անոթալայնում ($3,25 \pm 0,83\%$, $n=5$), բոլոր տվյալների համար $p < 0.05$: Երկպեպտիդի ազդեցությամբ դիտվում է մակ առնետների ուղեղային հյուսվածքում ազոտի օքսիդի սինթազի ակտիվության բարձրացում:

Cerebrovascular activity of hypothalamic dipeptide arginyl-phenylalanine

A.A. Galoyan, L.A. Sahakyan, S.G. Chailyan, V.T. Karamyan

The influence of different doses (A, B, C and D – 7×10^{-6} , 7×10^{-7} , 7×10^{-8} and 7×10^{-9} M/kg respectively) of dipeptide Arg-Phe (earlier isolated from bovine and human hypothalamuses) on local cerebral blood flow (l.CBF) in rats was studied by laser-Doppler flowmetry. l.CBF was decreased in response to all doses of dipeptide i.p. administration in dose-dependant manner and remained the same even after 2 h. The dose-effect curve had a bell shape: the decreasing effect of the average dose was higher (Dose B: $35,6 \pm 5,3\%$, $n=6$) than that of a higher (Dose A: $25,6 \pm 1,0\%$, $n=6$) and lower (Doses C and D: $23,7 \pm 1,1\%$, $n=6$ and $12,4 \pm 1,0\%$, $n=6$ respectively) doses

of dipeptide Arg-Phe, $p < 0.05$ for all data. There were no changes in mean arterial blood pressure.

It was revealed that dipeptide has direct action on blood vessels. Its action on isolated rat aorta depends on the dose of the dipeptide: higher (10^{-5} and 10^{-6} M) and lower (10^{-8} and 10^{-9} M) doses cause vasoconstriction ($20,14 \pm 6,83\%$, $n=5$ and $4,15 \pm 0,64\%$, $n=5$; $3,0 \pm 0,51\%$, $n=5$ and $10,0 \pm 2,40\%$, $n=5$ respectively), while the average dose (10^{-7} M), opposite to our expectations, vasodilation ($3,25 \pm 0,83\%$, $n=5$), for all data $p < 0.05$. Under influence of the dipeptide Arg-Phe activation of NO-synthase in rat brain tissue was also noted.

Литература

1. Бархударян Н.А., Закарян Т.Р., Шувалова Л.А. и др. Нейрохимия, 1989, 8(4), с. 485.
2. Блаттнер Р., Класен Х., Денерт Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М., 1983.
3. Галоян А.А. ДНАН РА, 1991, 92(4), с. 173.
4. Галоян А.А., Бобрускин И.Д., Гурвиц Б.Я., Абрамян Г.Э. Нейрохимия, 1989, 8(1), с. 78.
5. Галоян А.А., Гурвиц Б.Я. Нейрохимия, 1990, 9(3), с. 369.

6. Галоян А.А., Чалян С.Г., Карамян В.Т. Медицинская наука Армении, 2003, 2, с. 10.
7. Жуковский С.В., Коробов Н.Б., Дейгин С.В. и др. Бюлл. Всесоюз. кардиол. научного центра АМН СССР, 1989, 12(1), с. 45.
8. Мовсесян Н.О., Бурназян Л.Б., Алчуджян Н.Х., Галоян А.А. Нейрохимия, 1999, 16(3), с. 215.
9. Baumbach G.L., Heistad D.D. Circ. Res., 1983, 52, p. 527.
10. Benyo Z., Wahl M. Cerebrovasc. Brain. Met. Rev., 1996, 8, p. 326.
11. Berse C., Piche L. J. Org. Chem., 1956, 21, p. 808.
12. Bevan R.D., Bevan J.A. The Human Brain Circulation: Functional Changes in Disease. Humana Press Inc., New Jersey, 1994.
13. Edvinsson L., Jansen I., Cunha e Sa M., Gulbenkian S. Cephalalgia, 1994, 14(2), p. 88.
14. Galoyan A.A. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and Immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus-Endocrine Heart. M., 1997.
15. Gibbins I.L., Morris J.L. Regul. Peptides, 2000, 93, p. 93.
16. Guayao W.U., Sidney M., Morris Jr. Biochem. J., 1998, 336, p. 1.
17. Gulbenkian S., Uddman R., Edvinsson L. Peptides, 2001, 22(6), p. 995.
18. Iadecola C., Beitz A.J., Renno W., Xu X., Mayer B., Zhang F. Brain Res., 1993, 606(1), p. 148.
19. Lee T.J.F. Jpn. J. Pharmacol., 2002, 88, p. 26.
20. Mathew R.J. Biol. Psychiatry, 1995, 37, p. 283.
21. Moisan S., Harvey N., Beaudry G., Forzani P., Burhop K.E., Drapeau G., Rioux F. Peptides, 1998, 19(1), p. 119.
22. Mues G., Fuchs I., Wei E.T., Weber E., Evans C.J., Barchas J.D., Chang J.K. Life Sci., 1982, 31(23), p. 2555.
23. Nijssen M.J.M.A., de Ruiter G.J.W., Kasbergen C.M., Hoogerhout P., de Wildt D.J. Br. J. Pharmacol., 2000, 131, p. 1468.
24. Nozaki K., Moskowitz M.A., Maynard K., Koketsu N., Dawson T.M., Berdt D.S., Snyder S.H. J. Cereb. Blood. Flow. Metab., 1993, 13, p. 70.
25. Rioux F., Drapeau G., Audet R., Burhop K.E., Marceau F. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1996, 74(10), p. 1171.
26. Saavedra J.M., Nishimura Y. Cell. Mol. Neurobiol., 1999, 19(5), p. 553.
27. Salom J.B., Torregrosa G., Alborch E. Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev., 1995, 7, p. 131.
28. Skarphedinsson J.O., Harding H., Thoren P. Acta. Physiol. Scand., 1988, 134, p. 134.
29. Suzuki N., Fukuchi Y., Koto A., Naganuma Y., Isozumi K., Matsuoka S., Gotoh J., Shimizu T. Neurosci. Lett., 1993, 151: 1.
30. Szikra J., Benyhe S., Orosz G., Darula Zs., Piot J.M., Fruitier I., Monory K., Hanoune J., Borsodi A. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001, 281, p. 670.
31. Thiernemann C., Al-Damluji S., Hecker M., Vane J.R. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1991, 175(1), p. 318.
32. Vincent S.R., Kimura H. Neurosci., 1992, 46(4), p. 755.
33. Zervas L., Otani T.T., Winitz M., Greenstein J.P. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, p. 2878.