

ДИНАМІКА КОМПОНЕНТІВ АНГІОТЕНЗИНОВОЇ І КАЛІКРЕЙН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ В СТРУКТУРАХ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

Л. М. Калинська*, А. С. Єфімов

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, 04114, Україна

Досліджували динаміку ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) і калікреїну в різних структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС) та плазмі крові щурів в різні періоди розвитку цукрового діабету (ЦД) (через 0,5, 1, 2, 3 і 4 міс після введення стрептозотоцину). В плазмі крові щурів в динаміці перебігу діабету встановлено підвищення активності АПФ, найвиразніше при ЦД тривалістю 1, 3 і 4 місяці та у щурів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ). На відміну від плазми крові, в структурах ГГАС (гіпоталамусі, гіпокампі, гіпофізі та надниркових залозах) активність АПФ в ранні строки розвитку ЦД (0,5 і 1 місяць) знижується. В пізніші терміни розвитку ЦД у центральних структурах ГГАС встановлено підвищення активності АПФ: найвиразніше і найтриваліше підвищення відмічено в аденогіпофізі через 2, 3 і 4 міс після індукції ЦД і у щурів з ПТГ; менш виразне (до рівня активності в контролі) – в гіпокампі (у щурів з ЦД тривалістю 2 і 4 міс і з ПТГ) та в гіпоталамусі (ЦД тривалістю 3 і 4 міс і щури з ПТГ). Тенденції у змінах активності калікреїну в центральних структурах ГГАС протилежні за характером порушенням активності АПФ. Зокрема в аденогіпофізі щурів при 2-тижневому ЦД активність калікреїну підвищується, а в пізніші строки розвитку ЦД спостерігається тенденція до зниження активності калікреїну. Ефект блокатора АТ₁-рецепторів ангіотензину II у діабетичних щурів відрізняється від інтактних та залежить від тривалості його дії: при нетривалому введенні телмісартану діабетичним щурам активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові підвищується, а за умов продовження дії блокатора (до 2-х тижнів) активність ферменту не відрізняється від вихідного рівня. Отже, за умов розвитку ЦД (1, 2, 3, і 4 місяці) спостерігається виразна динаміка компонентів ангіотензинової та калікрейн-кінінової систем, при цьому зміни активності центральних та периферичних ланок досліджених систем за цієї патології відбуваються на етапах утворення активних пептидів з попередників за участю АПФ та калікреїну, а також на рівні рецепції ангіотензину II.

Ключові слова: ангіотензинова система, калікрейн-кінінова система, гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальна система, стрептозотоциновий діабет, ангіотензин-перетворюючий фермент, блокатори ангіотензинової системи.

У формуванні та прогресуванні цукрового діабету (ЦД) і його ускладнень беруть участь різні нейрогуморальні системи, зокрема ренін-ангіотензинова (РАС) і калікрейн-кінінова системи (ККС) [1-3]. Ангіотензин II, поряд з потужною вазоконстрикторною дією, проліферативною, прооксидантною і протромбогенною активністю, відомий як один з головних регуляторів стероїдогенезу, який бере участь у підтримці базальної секреції та реалізації

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, Україна

стресорної відповіді гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи (ГГАС) [4, 5, 6]. Ангіотензин II мозкового та гіпофізарного походження стимулює секрецію кортикотропіну безпосередньо в аденогіпофізі та потенціює ефект кортикотропін-релізінг фактора в гіпоталамусі [4, 5]. До нейрогуморальних систем, яким притаманна кортикотропін-релізінг активність, належить також калікреїн-кінінова система, локалізована в структурах ГГАС [7]. Відомо, що РАС і ККС – це каскад протеолітичних реакцій, які призводять до утворення вазоактивних пептидів ангіотензину II і брадікініну. Найважливішим з усіх ферментів, що зв'язують ці дві системи, є ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), а також калікреїн.

Враховуючи значні порушення функції ГГАС за ЦД [8, 9, 10], важливо і доцільно дослідити динаміку активності АПФ і калікреїну, локалізованих в структурах цієї системи, в різні строки розвитку діабету.

Отже метою роботи було: 1) вивчення динаміки активності АПФ і калікреїну в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адrenокортикальної системи щурів в різні строки розвитку діабету, а саме 0,5, 1, 2, 3 і 4 місяці, а також щурів з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ); 2) дослідження впливу одно- і двотижневого введення блокатора АТ₁-рецепторів ангіотензину II телмісартану на активність АПФ і калікреїну в тканинах діабетичних тварин.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження проводили на самцях щурів лінії Вістар з масою тіла 140-200 г. Цукровий діабет 1-го типу моделювали одноразовим внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину («Sigma», США) в дозі 50 мг/кг маси тіла. Розвиток діабету контролювали за рівнями глюкозурії (тест-смужки, «PLIVA-Lachema», Чехія) та глікемії натще.

Тварин в дослідження брали через 0,5, 1, 2, 3, 4 місяці після введення стрептозотоцину за умов зростання рівня глюкози в крові до 16 мМ і вище. Частина діабетичних щурів отримувала перорально водну суспензію телмісартану (антагоніст АТ₁-рецепторів ангіотензину II) в дозі 10 мг/кг маси тіла. Групі щурів з діабетом тривалістю 0,5 міс телмісартан вводили протягом 1 тижня, а щурам з одномісячним діабетом – впродовж 2 тижнів.

Тваринам, у яких через 3 і 4 місяці після введення стрептозотоцину не була зафіксована глюкозурія, проводили тест для виявлення ПТГ. Для цього через шлунковий зонд щурам вводили розчин глюкози із розрахунку 2 г/кг маси тіла. Вміст глюкози в крові визначали до навантаження і через 1 та 2 години після нього. В дослід брали тварин з суттєвим збільшенням амплітуди глікемічної кривої до $13,39 \pm 1,24$ ммоль/л (при амплітуді контролю $8,90 \pm 1,02$ ммоль/л). Контролем для усіх серій експериментів слугували інтактні тварини. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. На холоді швидко вилучали гіпоталамус, аденогіпофіз, гіпокамп та надниркові залози. Із крові тварин одержували плазму.

Активність АПФ в мембранній фракції гіпоталамуса, гіпокампа, у гомогенатах аденогіпофіза і надниркових залоз та в плазмі крові визначали за допомогою флуоресцентного методу, використовуючи як субстрат Benzoyl-Gly-His-Leu («Sigma», США). Активність ферменту в мозку і надниркових залозах досліджували методом, описаним Янгом і Неффом для мозку [11], і виражали в нмоль гіс-лей, який відщепився від субстрату за 1 хв інкубації в розрахунку на 1 мг білка, а також в розрахунку на 0,1 г тканини. Активність АПФ в плазмі крові визначали за методом, який був запропонований для крові людини і тварин [12]. Активність АПФ виражали в нмоль гіс-лей, який відщепився за 1 хв на 1 мл плазми крові.

Визначення активності калікреїну в гіпоталамусі і аденогіпофізі проводили за методом, який передбачає використання хромогенного субстрату Хромозим (N-Benzoyl-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilide). Цей субстрат гідролізується калікреїном з утворенням хромофору

p-нітроаніліну. Інтенсивність забарвлення вимірювали спектрофотометрично [13]. Результати виражали у нмоль p-нітроаніліну, який відщепився за 1 хв на 0,1 г тканини або на 1 мг білка. Вміст білка визначали за Лоурі [14]. Статистичне опрацювання експериментальних даних проводили з використанням критерію t Стюдента [15].

Результати і їх обговорення

Згідно з одержаними результатами, у щурів з ЦД терміном 1, 2, 3 і 4 місяці, а також у щурів з ПТГ спостерігалась різна динаміка активності АПФ і калікреїну в окремих структурах ГГАС – аденогіпофізі, гіпоталамусі, гіпокампі, надниркових залозах, а також в плазмі крові. В плазмі крові щурів з ЦД в динаміці його перебігу спостерігалось підвищення активності АПФ, найвиразніше через 1, 3 і 4 місяці після введення стрептозотоцину, а також в групі щурів з ПТГ (рис. 1). На відміну від плазми крові, в структурах ГГАС активність АПФ в ранні строки розвитку ЦД у щурів знижується. Через 0,5 міс після індукції у щурів стрептозотоцинового ЦД активність АПФ знижена в гіпоталамусі, гіпокампі та аденогіпофізі; в надниркових залозах змін активності АПФ не відмічено (рис. 1). Через 1 місяць після індукції ЦД активність АПФ залишалась зниженою в гіпоталамусі і гіпокампі, а також знижувалась в надниркових залозах. Слід зазначити, що в аденогіпофізі через 1 місяць після введення стрептозотоцину активність АПФ починала зростати.

Після зниження активності АПФ в ранні строки розвитку ЦД в більш пізні терміни розвитку патологічного процесу в центральних структурах ГГАС спостерігалось її підвищення: найвиразніше та найтриваліше підвищення АПФ відмічено в аденогіпофізі через 2, 3 і 4 місяці після індукції ЦД, а також у щурів з ПТГ. Меншою мірою активність АПФ зростала в гіпокампі: активність ферменту, яка була зниженою в ранні терміни ЦД (0,5 і 1 місяць), підвищувалась і досягала рівня активності в контролі. В гіпоталамусі після тривалого зниження активності АПФ (ЦД тривалістю 0,5, 1 і 2 місяці) також спостерігалось її підвищення до рівня активності в контролі. В надниркових залозах через 3 і 4 місяці після індукції ЦД спостерігалось вірогідне зниження активності АПФ як і в ранні строки розвитку діабету (1 місяць) (рис. 1).

Отже, в пізні терміни розвитку ЦД (3 і 4 місяці) підвищення активності АПФ та утворення ангіотензину II спостерігається тільки в плазмі крові та аденогіпофізі. В центральних структурах ГГАС (гіпоталамусі і гіпокампі) активність АПФ підвищується до рівня її в контролі, а в надниркових залозах – знижується. Подібна динаміка, а саме, різноспрямовані зміни активності АПФ в різних структурах ГГАС за умов розвитку діабету, ймовірно, пов'язані з особливістю спеціалізації та функціонування кожної структури ГГАС, автономністю ангіотензинових систем гіпоталамуса, аденогіпофіза і надниркових залоз та різною їх функціональною роллю. Виявлена в центральних структурах ГГАС динаміка, тобто зниження активності АПФ в ранні строки розвитку ЦД та незначне її підвищення в пізні терміни патологічного процесу в гіпоталамусі та гіпокампі, може бути одним з ефективних механізмів компенсації внутрішньоклітинних пошкоджень, що виникають в структурах мозку, та одним з важливих чинників відносно пізньої появи структурних уражень клітин мозку за умов розвитку діабету [16, 17].

Активация процесу утворення ангіотензину II в аденогіпофізі, якому при таманна кортикотропін-релізінг активність, може впливати на синтез ряду контрінсулярних гормонів, зокрема кортикотропіну та кортикостерону. Підвищення рівня кортикостероїдів і АКТГ в плазмі крові виявлено у хворих з некомпенсованим ЦД 1-го та 2-го типів [8, 18]. За умов експериментального ЦД порушується циркадіанний ритм роботи ГГАС з переважним підвищенням рівня кортикостерону в плазмі крові в години його мінімальної секреції, тобто

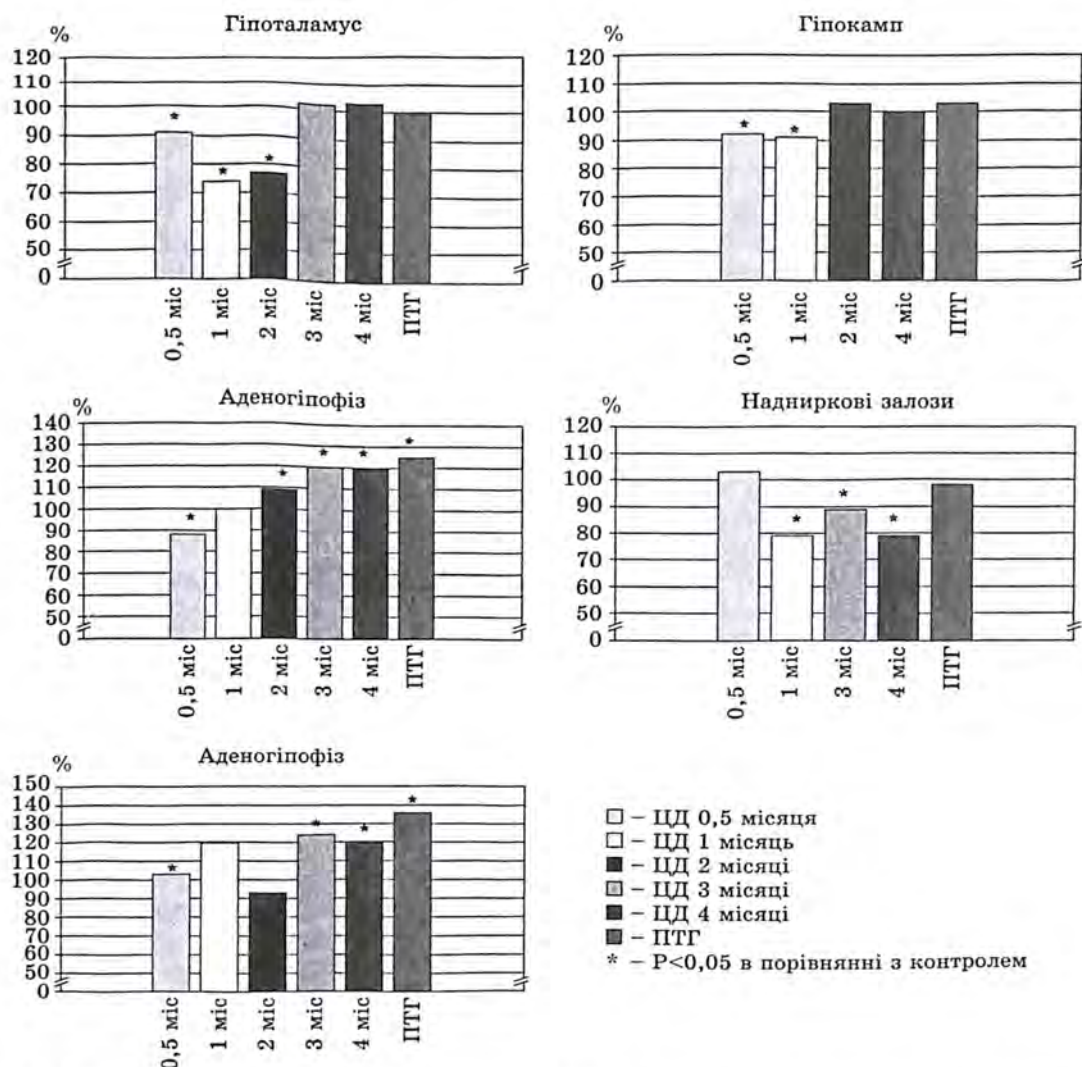


Рис. 1. Динаміка активності АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові за умов розвитку цукрового діабету (ЦД – 0,5; 1; 2; 3 і 4 місяці та група щурів з ПТГ) (в % до контролю)

в ранні ранкові години [9, 18]. Отже підвищення активності АПФ в аденогіпофізі в пізні терміни ЦД (2, 3, 4 місяці) може бути одним з важливих чинників активації гіпофізарно-адренокортикальної системи з гіперпродукцією АКТГ і кортикостероїдів, що веде до подальшого посилення симптоматики ЦД.

На сьогодні встановлено важливу роль автокринних і паракринних механізмів регуляції секреції альдостерону в надниркових залозах [19]. На думку ряду дослідників [19, 20], основною функцією ангіотензинової системи надниркових залоз (АПФ і локально продукованого ангіотензину II) є регуляція біосинтезу альдостерону. Локальна продукція ангіотензину II за участю АПФ в клітинах клубочкової зони надниркових залоз може забезпечувати підтримку нормальної секреції альдостерону за умов, коли порушується стимуляція рецепторів циркулюючим ангіотензином. Очевидно, зниження активності АПФ в надниркових залозах при ЦД тривалістю 1, 3 і 4 міс є одним з важливих чинників розвитку гіпоальдостеронізму, який

спостерігається в клініці та експерименті, при діабеті [21, 22].

Виявлене в наших дослідженнях підвищення активності циркулюючої форми сироваткового АПФ у діабетичних щурів асоціюється з ризиком макро- і мікроангіопатій та розвитком ендотеліальної дисфункції за умов цієї патології [23, 24].

Дослідження ефекту блокатора AT_1 -рецепторів ангіотензину II показало відмінність характеру змін АПФ у діабетичних щурів в порівнянні з інтактними, а також залежність цих змін від тривалості дії телмісартану. Раніше нами було показано, що нетривале введення телмісартану (протягом 1 тижня) інтактним тваринам призводить до підвищення активності АПФ тільки в плазмі крові (в структурах ГГАС зміни активності АПФ відсутні) [25, 26]. Згідно з одержаними в нашій роботі даними, введення телмісартану діабетичним щурам протягом 1 тижня призводило до підвищення активності АПФ в гіпоталамусі, гіпокампі і аденогіпофізі (рис. 2). При тривалішому введенні телмісартану діабетичним щурам (протягом 2-х тижнів) істотних змін активності АПФ в цих тканинах не спостерігалось, і ферментативна активність залишалась зниженою в порівнянні з контролем. В плазмі крові діабетичних щурів активність АПФ після введення телмісартану протягом 1 тижня суттєво підвищувалась. За умов продовження дії блокатора до 2-х тижнів активність АПФ в плазмі крові не відрізнялась від її рівня у діабетичних тварин і залишалась підвищеною в порівнянні з контролем (рис. 2).

Подібна закономірність була виявлена нами у хворих на цукровий діабет 2 типу. Через 1,5-2 місяці прийому стабільної дози телмісартану спостерігається підвищення, порівняно з контрольною групою, активність АПФ в плазмі крові. При продовженні курсу лікування блокаторами AT_1 -рецепторів у них спостерігається нормалізація активності АПФ та рівня артеріального тиску: у 8 хворих – через 6-10 міс і у 2 хворих – через 3-4 міс [27]. На нашу думку, це відбувається внаслідок активації ангіотензином II AT_2 -рецепторів, які, як відомо, здійснюють тонічний негативний вплив на АПФ [28].

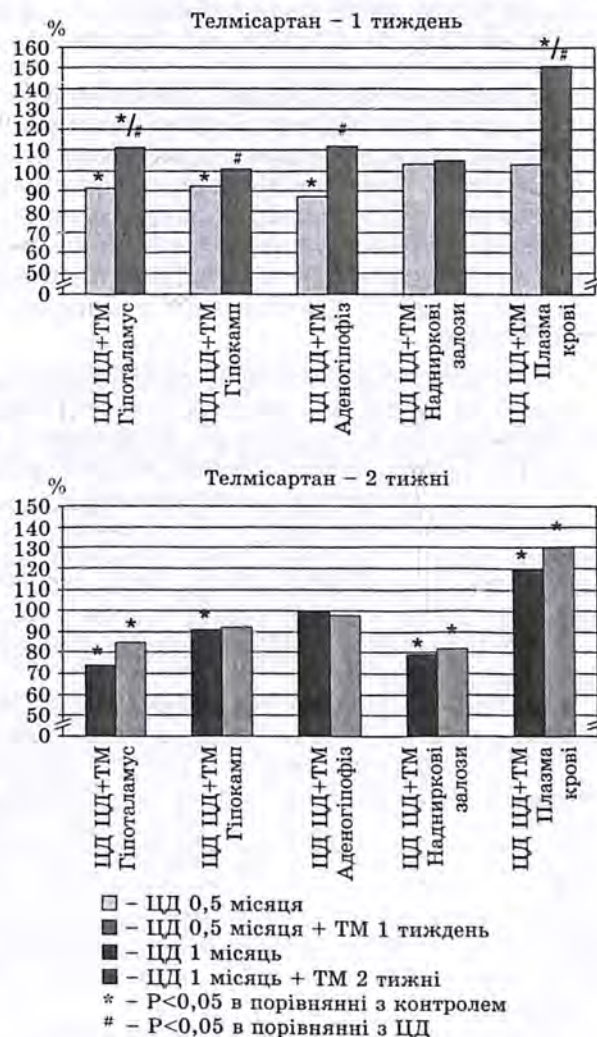


Рис. 2. Активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові щурів з цукровим діабетом (ЦД) та введенням діабетичним щурам блокатора AT_1 -рецепторів ангіотензину II телмісартану (в % до контролю).

При дослідженні тканинних ККС показано, що активність калікреїну у тварин з двотижневим діабетом підвищувалась в аденогіпофізі ($27,93 \pm 1,93$ нмоль/0,1 г тканини·хв проти $22,77 \pm 1,16$ нмоль/0,1 г тканини·хв в контролі, $P < 0,05$), а у тварин із діабетом тривалістю 1 міс не відрізнялась від контролю. В пізніші терміни розвитку ЦД (3 і 4 міс) активність калікреїну в аденогіпофізі щурів мала тенденцію до зниження. На відміну від цього, в гіпоталамусі цих щурів активність калікреїну підвищувалась і становила $5,93 \pm 0,24$ нмоль/0,1 г тканини·хв при 3-х місячному терміні ЦД та $5,53 \pm 0,27$ нмоль/0,1 г тканини·хв при ЦД тривалістю 4 міс, проти $4,71 \pm 0,19$ нмоль/0,1 г тканини·хв в контролі ($P < 0,05$). Слід зауважити, що тенденції змін активності калікреїну у діабетичних тварин протилежні за характером виявленим порушенням активності АПФ.

Дослідження ефекту блокатора AT_1 -рецепторів ангіотензину II показали, що введення телмісартану діабетичним щурам протягом 1 тижня призводить до зниження активності калікреїну в аденогіпофізі до рівня її в контролі (з $27,93 \pm 1,93$ нмоль/0,1 г тканини·хв у діабетичних щурів до $22,76 \pm 1,40$ нмоль/0,1 г тканини·хв – після введення блокатора, $P < 0,05$). Триваліше введення телмісартану (протягом 2 тижнів) не впливає на активність калікреїну в аденогіпофізі діабетичних щурів.

Отже, за умов розвитку стрептозотоцинового діабету спостерігаються суттєві порушення протеолітичного процесингу ангіотензину II та брадикініну (за участю АПФ і калікреїну), а також рецепції ангіотензину II, що, очевидно, супроводжується змінами автокринно-паракринних ефектів локальних РАС і ККС в структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи.

Висновки

1. Порушення активності центральних та периферичних ланок ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем за умов стрептозотоцинового діабету відбувається на етапах утворення активних пептидів з попередників за участю АПФ та калікреїну, а також на рівні рецепції ангіотензину II.

2. Після зниження активності АПФ – ферменту синтезу ангіотензину II в центральних структурах ГГАС в ранні періоди розвитку стрептозотоцинового діабету (0,5 і 1 місяць) в пізніші строки ЦД спостерігається підвищення ферментативної активності: в аденогіпофізі через 2, 3, 4 місяці після індукції ЦД та у щурів з ПТГ, тоді як в гіпоталамусі і гіпокампі – через 3 і 4 місяці після індукції ЦД підвищення ферментативної активності незначне – до рівня її в контролі.

3. В надниркових залозах через 3 і 4 місяці після індукції ЦД, як і в ранні строки розвитку ЦД (1 місяць), спостерігається зниження активності АПФ.

4. В плазмі крові щурів з ЦД в динаміці його перебігу встановлено підвищення активності АПФ, найвиразніше через 1, 3 і 4 місяці після введення стрептозотоцину, а також в групі щурів з ПТГ.

5. Ефект блокатора AT_1 -рецепторів ангіотензину II у діабетичних щурів відрізняється від такого у інтактних та залежить від тривалості його дії: при нетривалому введенні телмісартану діабетичним щурам активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові підвищується, а за умов продовження дії блокатора (до 2-х тижнів) активність ферменту не відрізняється від рівня її в контролі.

6. Зміни активності калікреїну і АПФ в центральних структурах ГГАС різноспрямовані: в гіпоталамусі щурів через 3 і 4 місяці після індукції ЦД та у щурів з ПТГ активність калікреїну підвищується. В аденогіпофізі щурів в пізні строки розвитку ЦД спостерігається тенденція до зниження активності калікреїну.

Література

1. Ефимов А. С., Маньковский Б. Н., Костюк Е. П. и др. Актуальные вопросы лечения сахарного диабета и его осложнений // Журнал АМН України. 2000, 6, № 3, 471-484.
2. Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // Кардиология. 2005, 11, 109-112.
3. Колесник Ю. М., Абрамов А. В. Гіпоталамічні механізми нейрогормональної регуляції стану ендокринної частини підшлункової залози // Укр. біохім. журнал. 1993, 65, № 3, 99-104.
4. Saavedra J. Brain and pituitary angiotensin // Endocr. Rev. 1992, 13, N 2, 329-380.
5. Aguilera G., Young W. S., Kiss A., Bathia A. Direct regulation of hypothalamic corticotropin releasing hormone neurons by angiotensin II // Neuroendocrinol. 1995, 61, 437-444.
6. Калинская Л. М. Роль ангиотензинов у нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у нормы та патології // Ендокринологія. 2000, 5, № 2, 228-240.
7. Madedu P., Anania V., Alagna S. et al. Role of brain kalikrein-kinin system in regulation of adrenocorticotropin release // Amer. J. Physiol. 1992, 262, 3, 312-318.
8. Безверхая Т. П. Степень и частота активации разных функций коры надпочечников у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринол. 1978, № 6, 31-35.
9. Мазурина Н. К. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете // Пробл. эндокринол. 2007, 53, № 2, 29-34.
10. Безверха Т. П., Тронько М. Д. Локальна реактивація глюкокортикоїдів – нова терапевтична мішень чи манливе світло в кінці тунелю? // Ендокринологія. 2008, 13, № 1, 117-135.
11. Yang H., Neff N. Distribution and properties of angiotensin converting enzyme of rat brain // Neurochem. J. 1972, 19, N 10, 2443-2450.
12. Павлихина Л. В., Елисеєва Ю. Е., Поздnev В. Ф., Орехович В. Н. Определение активности карбоксикапепсина в сыворотке крови человека // Вопросы мед. химии. 1975, 21, № 1, 54-59.
13. Powers C. A. Anterior pituitary glandular kallikrein: trypsin activation and estrogen regulation // Mol. Cell. Endocrinol. 1986, 46, N 2, 163-174.
14. Lowry O., Rosebrough N., Lewis A. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951, 193, N 1, 265-275.
15. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиол. эксперим. терапия. 1960, № 4, 76-85.
16. Швыркова Н. А. Состояние центральной нервной системы при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринол. 1995, 41, № 2, 39-45.
17. Шестакова С. А., Степанов Р. П., Григоренко Г. А. и др. Антиоксидантная защита и структурные изменения в головном мозге у крыс при экспериментальном сахарном диабете // Пробл. эндокринол. 2006, 52, № 5, 37-43.
18. Новиков В. И., Молотков О. В. Исследование глюкокортикоидной функции надпочечников у больных сахарным диабетом с помощью малого дексаметазонового теста // Пробл. эндокринол. 1987, 33, № 6, 13-16.
19. Gallo-Payet N. Nouveaux concepts sur la regulation de la secretion d'aldosterone; interactions endocrines, paracrine, autocrine et neurocrines // Med. Sci. 1993, 9, N 8-9, 943-951.
20. Gupta P., Francosaens R., Mulrov P. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal, corticotropin and potassium-stimulated aldosterone secretion // Hypertension. 1995, 25, N 3, 443-448.
21. Azukizawa S., Kaneko M., Nakano S. et al. Angiotensin II receptor and postreceptor events in adrenal glomerulosa cells from streptozotocin-induced diabetic rats with hypoadosteronism // Endocrinology. 1991, 129, N 5, 2729-2733.

22. Корпачева-Зінич О. В., Калинська Л. М. Активність ангіотензин-перетворюючого ферменту у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від чутливості до інсуліну // Пробл. ендокрин. патології. 2009, № 3, 102-114.
23. Van Dyk D. J., Erman A., Erman T. et al. Increased serum angiotensin converting enzyme activity in type I insulin-dependent diabetes mellitus: its relation to metabolic control and diabetic complications // Europ. J. Clin. Invest. 1994, 24, N 76, 463-467.
24. Kohlstedt K., Brandes R. R., Muller-Esterl W. et al. Angiotensin-converting enzyme is involved in outside signaling in endothelial cells // Circ. Res. 2004, 94, 60-67.
25. Калинська Л. М., Єфімов А. С. Взаємодія компонентів центральної та периферичної ланок ангіотензинової системи за стрептозотоциніндукованого діабету // Патологія, 2008, 5, № 2, 54.
26. Калинська Л. М. Взаємодія регуляторних пептидів гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи на етапах їх синтезу, рецепції та інактивації // Фізіол. журн. 2010, 56, № 2, 132-133.
27. Калинська Л. М., Єфімов А. С., Орленко В. Л., Гончар І. В. Динаміка активності ангіотензинперетворюючого ферменту і калікреїну в плазмі крові хворих на цукровий діабет 2 типу в процесі лікування антагоністами АТ₁-рецепторів ангіотензину II // Журнал АМН України. 2006, 12, № 4, 766-773.
28. Campbell D., Krum H., Esler M. Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans // Circulation. 2005, 111, 315-320.

Динамика компонентов ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем и их взаимодействие в структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы в условиях развития стрептозотоцинового диабета

Л. Н. Калининская, А. С. Ефимов

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, 04114, Украина

Исследовали активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и калликреина в различных структурах гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) и плазме крови крыс в разные сроки развития сахарного диабета (СД) (через 0,5, 1, 2, 3 и 4 мес после введения стрептозотоцина). В плазме крови крыс в динамике развития диабета установлено повышение активности АПФ, наиболее выраженное при 1-, 3- и 4-месячном СД и у крыс с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). В отличие от плазмы крови, в структурах ГГАС (гипоталамусе, гиппокампе, гипофизе и надпочечниках) активность АПФ в ранние сроки развития СД у крыс (0,5 и 1 месяц) снижается. В более поздние сроки развития СД в центральных структурах ГГАС установлено повышение активности АПФ: наиболее выраженное и продолжительное повышение выявлено в аденогипофизе через 2, 3 и 4 мес после индукции СД, а также у крыс с НТГ; незначительное повышение (до уровня активности в контроле) отмечено в гиппокампе (2 и 4-месячный СД и крысы с НТГ) и в гипоталамусе (3 и 4-месячный СД и крысы с НТГ). Тенденции изменений активности калликреина в центральных структурах ГГАС противоположны по характеру выявленным нарушениям активности АПФ. В частности, в аденогипофизе крыс при 2-недельном СД активность калликреина повышается, а в поздние сроки развития СД наблюдается тенденция к снижению активности калликреина. Эффект блокатора АТ₁-рецепторов ангиотензина-II у диабетических крыс отличается от такового у интактных и зависит от продолжительности его действия: при кратковременном введении телмисартана диабетическим крысам активность АПФ в структурах ГГАС и плазме крови повышается, а в условиях продолжения введения блокатора (до 2-х недель) активность фермента не отличается от исходного уровня. Таким образом, в условиях развития стрептозотоцинового диабета (1, 2, 3 и 4 месяца) наблюдается выраженная динамика компонентов ангиотензиновой и калликреин-кининовой систем. При этом изменения

активности центральных и периферических звеньев этих систем при диабете происходят на этапах образования активных пептидов из предшественников при участии АПФ и калликреина, а также на уровне рецепции ангиотензина II.

Ключевые слова: ангиотензиновая система, калликреин-кининовая система, гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, стрептозотоциновый диабет, ангиотензин-превращающий фермент, блокаторы ангиотензиновой системы.

Dynamics of components of angiotensin and kalikrein-kinine systems and their interaction in the structures of hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis under development of streptozotocin-induced diabetes

L. M. Kalynska, A. S. Yefimov

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 04114, Ukraine

Dynamics of angiotensin-converting enzyme (ACE) and kalikrein activities was studied in different structures of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis (HPA) and rat blood plasma at different stages of diabetes mellitus (DM) development (in 0.5, 1, 2, 3 and 4 months after streptozotocin injection). In dynamics of diabetic course the increased activity of ACE was established in rat blood plasma, the most expressed one under DM of 1-3 and 4-months and in the rats with disturbed glucose tolerance (DGT). The ACE activity is decreased at early stages of rat DM development (0.5 and 1 month) in HPA structures – hypothalamus, hippocamp, hypophysis and adrenal glands in contrast to blood plasma. Increased ACE activity was established in the central HPA structures in later terms of DM development: an insignificant increase (by the level of activity in control) was noted in the hippocamp (2- and 4-month DM and in rats with DGT) and in the hypothalamus (3- and 4-month DM and in rats with DGT). The most expressed and prolonged ACE increase was noted in the adenohypophysis – in 2, 3 and 4 months after DM induced and also in rats with DGT. The tendencies to changes in kalikrein activity of central HPA structures are opposite to the disturbed ACE activity by their character. The kalikrein activity is increased in rat adenohypophysis under 2-week DM, and the tendency to the decreased kalikrein activity is noted at late stages of DM development. The effect of the blocker for angiotensin II AT₁-receptors in diabetic rats differs from the intact ones and is dependent on the duration of its action: ACE activity in HPA structures and in blood plasma is increased under short telmisartan injection into diabetic rats, and under condition of continuous blocker administration (up to 2 weeks) the enzyme activity does not differ from the initial level. Thus, the expressed dynamics of changes in the components of angiotensin and kalikrein-kinin systems is noted under DM development (1, 2, 3, and 4 months); there are disturbances in the activity of the central and peripheral chains of these systems under DM at the level of active peptides formation from the precursors with ACE and kalikrein participation, and angiotensin II reception too.

Key words: angiotensin system, kalikrein-kinin system, hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, streptozotocin diabetes, angiotensin II AT₁-receptor blocker.

(Надійшла 19.10.2010)