

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 615.225.2:577.175.852.042.2].015.4.076.9

А.Н.ВЕРНИГОРА, М.Т.ГЕНГИН, Н.Н.НИКИШИН,
Н.В.ЩЕТИНИНА

ВЛИЯНИЕ КАПТОПРИЛА НА АКТИВНОСТЬ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ТЕСТЕ “ОТКРЫТОГО ПОЛЯ”

Пензенский государственный педагогический институт им. В.Г.Белинского

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (КФ 3.4.15.1) каптоприл широко используется в клинической практике как гипотензивное средство. Считают, что каптоприл дает гипотензивный эффект посредством ингибирования активности ангиотензинпревращающего фермента, что тормозит превращение ангиотензина I в ангиотензин II [8]. Однако неясно, как влияет каптоприл на активность ангиотензинпревращающего фермента в мозге, в котором фермент участвует в обмене не только ангиотензина, но и энкефалинов [12], вещества Р [15] и некоторых других нейропептидов [11]. Все перечисленные пептиды оказывают существенное влияние на деятельность центральной нервной системы. Однако данные о центральном действии каптоприла крайне противоречивы [9, 14]. Имеются сообщения о том, что каптоприл оказывает антидепрессивное действие [4], снижает потребление этанола [10], но не влияет на поведение [9] и электроэнцефалограмму человека [14].

Целью нашей работы было исследование влияния каптоприла на активность ангиотензинпревращающего фермента в отделах головного мозга и крови крыс и подвижность животных в тесте “открытого поля”.

Методика. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 150—200 г. Подопытным животным вводили внутривенно раствор каптоприла (12,5 мг/мл), приготовленный на физиологическом

растворе, в дозе 25 мг/кг. Животным контрольной группы вводили эквивалентное количество физиологического раствора. При хроническом воздействии крысы получали каптоприл с водой в дозе 25 мг/кг в сутки в течение 10 сут.

Перед началом воздействия и перед декапитацией животных подвергали тестированию в "открытом поле". "Открытое поле" представляло собой квадратную арену со стороной 1 м и высотой стен 0,4 м, разделенную на 25 равных квадратов. Для освещения использовали лампу мощностью 100 Вт, расположенную на высоте 1,5 м над центром поля. Крыс помещали в угол поля и в течение 3 мин регистрировали количество вертикальных стоек, посещений отдельно центральных и периферических квадратов.

Животных декапитировали через 0,5, 4 и 24 ч после введения каптоприла в случае однократного воздействия и через 24 ч после окончания воздействия в случае хронического. Брали кровь, выделяли гипофиз, гипоталамус, стриатум.

Кровь инкубировали 30 мин при комнатной температуре и центрифугировали 20 мин при 1000 g. Низкомолекулярные нингидринположительные компоненты удаляли пропусканием сыворотки через колонку с сефадексом G-25.

Активность ангиотензинпревращающего фермента определяли по отщеплению Gly-Arg от карбобензокси-Gly-Gly-Arg при pH 8,2 в присутствии каптоприла, как описано ранее [2]. Белок определяли по Лоури [13]. Активность фермента в мозге выражали в наномолях, в сыворотке — в пикомолях Gly-Arg, высвободившегося за 1 мин инкубации, на 1 мг белка.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента. Коэффициенты корреляции рассчитывали с помощью программы Statgraphics (версия 2.1) ("STSC, Inc" США) для IBM-совместимых компьютеров в режиме Simple Correlation.

Результаты и обсуждение. Внутривнутрибрюшинное введение физиологического раствора вызывало снижение вертикальной, центральной и периферической подвижности крыс в тесте "открытого поля" (рис. 1). Активность ангиотензинпревращающего фермента в гипофизе при этом повышалась по сравнению с нормой (рис. 2, а), в гипоталамусе повышение активности наблюдалось через 0,5 ч после введения (рис. 2, б), в сыворотке — через 4 и 24 ч (рис. 2, в). В стриатуме достоверных изменений активности фермента не обнаруживалось (рис. 2, в).

При однократном введении каптоприла подвижность животных также снижалась, при этом она не отличалась от подвижности животных при введении физиологического раствора (см. рис. 1). В этом случае активность ангиотензинпревращающего фермента в гипофизе, гипоталамусе и сыворотке достоверно снижалась по сравнению с контролем (см. рис. 2, а, б, в). Причем в гипоталамусе, гипофизе через 0,5 и 4 ч после введения и в сыворотке через 0,5 ч после введения активность фермента была ниже нормы. В стриатуме через 0,5 ч после воздействия активность была ниже активности в контроле и норме, через 24 ч — ниже таковой в контроле, через 4 ч достоверных различий не наблюдалось (см. рис. 2, в).

Хроническое потребление каптоприла также вызывало снижение подвижности животных в "открытом поле" (см. рис. 1). Активность ангио-

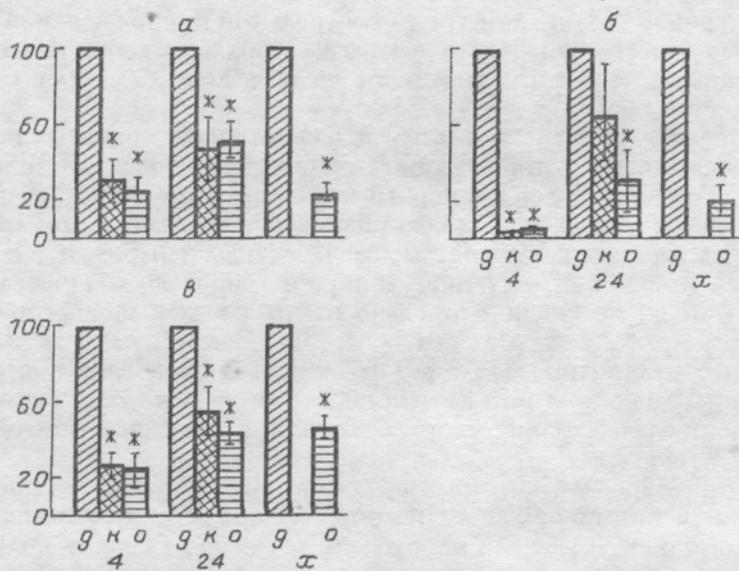


Рис. 1. Влияние каптоприла на вертикальную (*a*), центральную (*б*) и периферическую (*в*) двигательную активность в тесте "открытого поля" (в процентах к подвижности до опыта; $n=10-12$)

г — подвижность до опыта, *к* — контроль (введение физиологического раствора), *о* — опыт (введение каптоприла); 4, 24 — 4 и 24 ч после введения, *х* — хронический эксперимент, звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с подвижностью до опыта

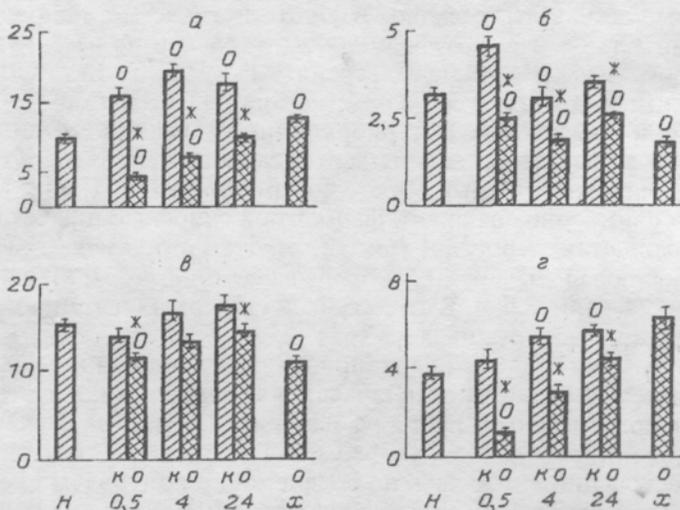


Рис. 2. Влияние каптоприла на активность ангиотензинпревращающего фермента в мозге (в нмоль) и сыворотке (в пмоль Gly=Arg, образовавшегося за 1 мин, на 1 мг белка) в гипофизе (*a*), гипоталамусе (*б*), стриатуме (*в*) и сыворотке крови (*г*) крыс ($n=10-12$).

к — контроль (введение физиологического раствора), *о* — опыт (введение каптоприла); *н* — норма, 0,5, 4, 24 — 0,5, 4 и 24 ч после введения, *х* — хронический эксперимент, *о* — $p < 0,05$ по отношению к норме, звездочка — $p < 0,05$ по отношению к контролю

тензинпревращающего фермента в этом случае в гипофизе и сыворотке повышалась, а в гипоталамусе и стриатуме снижалась по сравнению с нормой (см. рис. 2).

Внутрибрюшинная инъекция физиологического раствора вызывала снижение подвижности животных в тесте "открытого поля". Однократное введение каптоприла предотвращало вызванное уколом повышение активности ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови и во всех исследованных отделах мозга крыс, но не предотвращало снижения подвижности в "открытом поле". Более того, при хроническом потреблении каптоприла подвижность животных в "открытом поле" также снижалась, что свидетельствует о влиянии каптоприла на поведение.

Обращает на себя внимание то, что при хроническом введении каптоприла активность фермента в стриатуме и гипоталамусе снижалась, а в сыворотке и гипофизе повышалась. Представляется вероятным, что введение каптоприла приводит к усилению синтеза ангиотензинпревращающего фермента организмом для компенсации снижения его активности [3]. Через 24 ч после прекращения потребления ингибитора он практически полностью выводится из организма [7] и активность фермента возрастает.

Следует отметить, что изменения активности фермента под влиянием каптоприла в гипофизе и сыворотке отличалась от таковых в стриатуме и гипоталамусе. Эти различия, возможно, обусловлены тем, что проникновение каптоприла в мозг затруднено гематоэнцефалическим барьером [1]. На рис. 3 представлена схема коррелятивных взаимосвязей между активностью фермента в изученных отделах мозга и сыворотке при введении физиологического раствора (рис. 3, а) и каптоприла (рис. 3, б). Если у контрольных животных наблюдалась положительная корреляция между изменениями активности фермента в гипофизе и стриатуме, гипофизе и гипоталамусе, гипофизе и сыворотке, стриатуме и сыворотке, то при введении каптоприла изменения активности коррелировали только в гипофизе и сыворотке, т.е. наблюдалось нарушение согласованности в изменении активности фермента в различных отделах. Известно, что различные отделы головного мозга отличаются по спектру синтезируемых пептидов. Так, в гипофизе преимущественно синтезируются секретируемые пептидные гормоны и эндорфины [5], в гипоталамусе — рилизинг-факторы, вещество Р, пептид δ -сна [5], в стриатуме — энкефалины [5]. В

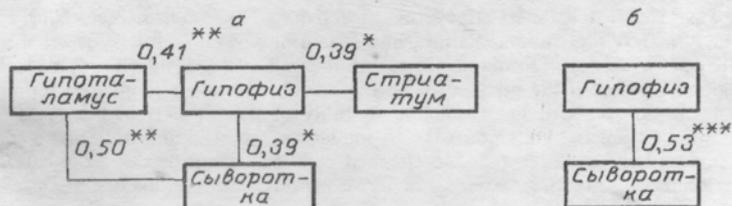


Рис. 3. Схема корреляции изменений активности ангиотензинпревращающего фермента в отделах мозга и сыворотке при введении физиологического раствора (а) и каптоприла (б).

Над стрелками приведены значения коэффициентов корреляции r , число парных определений n для физиологического раствора равно 40, для каптоприла — 53. Одна звездочка — $p < 0,05$, две — $p < 0,01$, три — $p < 0,001$.

обмене всех этих пептидов может участвовать ангиотензинпревращающий фермент [11]. Таким образом, описанные выше изменения активности фермента в различных отделах головного мозга и сыворотке могут, возможно, приводить к нарушению баланса различных нейропептидов, что может влиять на поведение животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А.В., Медведев О.С. // Вестн. АМН СССР. — 1982. — N 5. — С. 14-23.
2. Вернигора А.Н., Генгин М.Т., Никишин Н.Н., Щетинина Н.В. // Физиол. журн. — 1994. — Т. 80, N 4. — С. 23-25.
3. Кугаевская Е.В., Елисеева Е.Ю., Павличина Л.В. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1987. — Т. 103, N 1. — С. 48-50.
4. Прихожан А.В., Наркевич В.Б., Раевский К.С. // Там же. — 1991. — Т. 112, N 11. — С. 492-494.
5. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. — М., 1985.
6. Янг Х.-Ю.Т., Хонг Дж.С., Фратта В., Коста Е. // Эндорфины / Под ред. Э.Коста, М.Трабукки. — М., 1981. — С. 155-164.
7. Burnier M., Waeber B., Nussberger J., Brunner H.R. // Brit. J. clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 28, N 2. — P. 1339-1409.
8. Croog S.H., Levine S., Testa M.A. et al. // New Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 1657-1664.
9. Currie D., Lewis R., McDevitt D.G. // Brit. J. clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 28, N 2. — P. 228-229.
10. Grupp L., Perlanski E., Stewart R.B. Pat. 5110813 US, MKU A 61 K 31/40: Alcohol. Drug Add. Res. Foundation. — N 434952.
11. Hooper N.M. // Int. J. Biochem. — 1991. — Vol. 41, N 2> — P. 641-647.
12. Kase R., Sekine R., Katayama T. et al. // Biochem. Pharmacol. — 1986. — Vol. 35, N 24. — P. 4499-4503.
13. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. // J. biol. Chem. — 1951. — Vol. 193, N 1. — P. 265-275.
14. Nicholson A.N., Wright N.A., Zetlein M.B. et al. // Brit. J. clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 28, N 2. — P. 229-230.
15. Yokosawa H., Endo S., Ogura Y., Ishii S.-I. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1983. — Vol. 116, N 2. — P. 735-742.

Поступила 06.12.94

EFFECT OF CAPTOPRIL ON THE ACTIVITY OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND ON RAT BEHAVIOR IN THE OPEN-FIELD TEST

A.N.Vernigora, M.G.Gengin, N.N.Nikishin, N.V.Shchetinina

V.G.Belinsky Pedagogical Institute, Penza

Captopril was investigated for its effects on the activity of angiotensin-converting enzyme in the rat blood serum, pituitary, hypothalamus, and striatum, as well as for those on the animals, behavior in the open-field test. During its single administration the agent was found to lower the activity of angiotensin-converting enzyme in all the examined brain regions and serum. During chronic administration captopril decreased the mobility of the animals in the open-field test, diminished, the activity of the enzyme in the hypothalamus and striatum and enhanced it in the pituitary and serum. It is suggested that the effect of captopril might be due to imbalance in the changes of angiotensin-converting enzyme activity in various brain regions of the rats.