

Л.М. Калинська, А.С. Єфімов

## Взаємодія компонентів центральної та периферичної ланок ангіотензинової системи за стрептозотоциніндукованого діабету

ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України", відділ патофізіології ендокринної системи

**Ключові слова:** діабет • ангіотензинперетворюючий фермент • блокатори  $AT_1$ -рецепторів ангіотензину II

При цукровому діабеті (ЦД) 1 і 2 типу важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії, серцево-судинних ускладнень, прогресування атеросклерозу відіграє ренін-ангіотензинова система (РАС), її циркулююча та тканнна ланки. Між різними компонентами РАС існують складні взаємозв'язки, характер яких за умов діабету змінюється. Одним з перспективних напрямків в лікуванні ускладнень ЦД на сьогодні є застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – ферменту протеолітичного процесінгу ангіотензину II та блокаторів  $AT_1$ -рецепторів ангіотензину II.

**Мета роботи:** 1) Дослідити динаміку змін активності АПФ в різних структурах гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальної системи (ГГАС) та плазмі крові щурів на ранніх стадіях розвитку стрептозотоцинового діабету; 2) дослідити вплив блокатору  $AT_1$ -рецепторів ангіотензину II (БРА) на активність АПФ в структурах мозку та периферичних тканинах інтактних і діабетичних тварин.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар. ЦД моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину ("Sigma", США) в дозі 50 мг/кг маси тіла. Розвиток діабету контролювали за зростанням вмісту глюкози у крові. Тварин брали в дослід через 2 та 4 тижні з рівнем глюкози в межах  $16,6 \pm 2,3$  -  $23,4 \pm 4,5$  ммоль/л. Частина діабетичних щурів отримували рег ос водну суспензію телмісартану (антагоніст  $AT_1$ -рецепторів) в дозі 10 мг на кг маси тіла. Групі щурів з 2-тижневим діабетом телмісартан вводили 1 тиждень, а щурам з 4-тижневим діабетом – 2 тижні. Активність АПФ в мембранній фракції структур ГГАС та плазмі крові визначали за допомогою флуоресцентного методу. В плазмі крові визначали рівень кортикостероїдів (КС).

**Результати та їх обговорення.** Аналіз результатів досліджень свідчить, що на ранніх стадіях розвитку ЦД активність тканного АПФ знижується: при 2-тижневому ЦД – в гіпоталамусі, гіпокампі та аденогіпофізі; при 4-тижневому ЦД – в гіпоталамусі, гіпокампі та надниркових залозах. На відміну від тканних РАС, в плазмі крові активність АПФ на ранніх стадіях діабету, а саме 4-тижневому ЦД – підвищується. Слід відзначити, що в аденогіпофізі через 4 тижні після введення стрептозотоцину активність АПФ починає підвищуватись. Якщо зважити на думку ряду дослідників, що на ранніх стадіях формування діабету у щурів діють механізми відновлення, можна дійти висновку, що зниження активності ключового ферменту РАС - АПФ в структурах ГГАС носить адаптив-

ний характер. Зниження процесу утворення ангіотензину II гіпоталамуса і гіпофіза, якому притаманна кортикотропін рилізінг активність, може впливати на синтез КС, рівень яких на ранніх стадіях діабету (4 тижні) суттєво не змінювався.

Дослідження ефекту блокатора  $AT_1$ -рецепторів телмісартану показали залежність характеру змін АПФ від тривалості дії блокатора у інтактних і ЦД щурів. У інтактних тварин нетривале введення БРА призводить до підвищення активності АПФ тільки в плазмі крові (в структурах ГГАС зміни відсутні). За умов продовження терміну введення телмісартану до 4-х тижнів, активність АПФ в плазмі крові нормалізується, а в гіпоталамусі і аденогіпофізі навіть знижується. У діабетичних щурів, на ранніх стадіях його розвитку, коли активність АПФ в структурах ГГАС знижена, нетривале введення телмісартану (протягом 1 тижня) призводить до підвищення активності АПФ в цих структурах (гіпоталамусі, гіпокампі, аденогіпофізі і надниркових залозах), а також в плазмі крові. При продовженні терміну дії БРА до 2-х тижнів, змін активності ферменту в цих тканинах не спостерігається, і активність АПФ залишається зниженою у порівнянні з контролем. Подібна закономірність була виявлена нами у хворих на ЦД 2 типу. Через 1,5 місяці прийому стабільної дози телмісартану спостерігається підвищення, порівняно з контролем, активність АПФ в плазмі крові. При продовженні курсу лікування БРА до 6-10 місяців у них спостерігається нормалізація активності АПФ. На нашу думку, це відбувається внаслідок активації ангіотензином II  $AT_2$ -рецепторів, які, як відомо, здійснюють тонічний негативний вплив на АПФ.

### Висновки

1. Порушення активності центральних та периферичних ланок РАС за умов ЦД відбуваються на рівні утворення активних пептидів з попередників за участю АПФ та рецепції ангіотензину II.

2. На ранніх стадіях розвитку ЦД у щурів (2 і 4 тижні) активність АПФ в структурах ГГАС – гіпоталамусі, гіпофізі, гіпокампі, надниркових залозах – знижується, а в плазмі крові – підвищується.

3. Ефект БРА залежить від тривалості його дії: при нетривалому введенні БРА діабетичним щурам активність АПФ в структурах ГГАС та плазмі крові підвищується, а за умов продовження дії блокаторів (до 2-х тижнів) активність ферменту нормалізується.