



УДК 577.175.852'17

ЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ АНГИОТЕНЗИНА С ДЕПРЕССОРНОЙ И ГИСТАМИНВЫСВОБОЖДАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

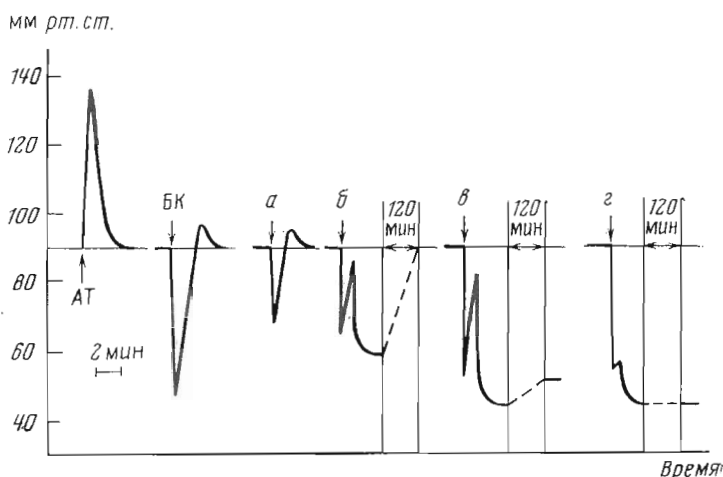
Анцанс Ю. Е., Бисенице Д. А., Мышлякова Н. В.,
Порункевич Е. А., Раткевич М. П., Афанасьева Г. А.,
Кублис Г. Г., Скушныи А. А., Залитис Г. Я., Чипенс Г. И.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

Тканевый гормон ангиотензин Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe (АТ) является одним из наиболее сильных природных вазопрессорных агентов. Его функция в организме — поддержание артериального давления [1].

Однако исследование биологических свойств синтезированных нами циклических аналогов АТ привело к весьма неожиданным результатам (таблица). Циклические аналоги АТ в отличие от природного гормона не обладают прессорным действием, но проявляют несвойственный для АТ длительный депрессорный эффект, продолжительность которого находится в прямой зависимости от введенной дозы (рисунок). Понижение артериального давления у крыс достигает 35—50 мм рт. ст., а длительность эффекта, в зависимости от введенной дозы, — от нескольких минут до 2 ч и более. Ангиотензиноподобная активность синтезированных циклических аналогов АТ и в других тестах (например, специфическое сродство к рецепторам АТ клубочковых клеток надпочечников крыс, стимуляция биосинтеза альдостерона, миотропная активность на гладкомышечных тканях, связывание с антителами к АТ) практически отсутствует или крайне понижена. Это, а также отсутствие специфического ингибирования прессорного эффекта АТ его циклическими аналогами указывает на различие мест их действия.

В депрессорном действии циклических аналогов АТ при внутривенном введении можно выделить три характерные фазы: 1) немедленное,



Зависимость артериального давления наркотизированных крыс от введения ангиотензина (АТ, 5 мкг/кг), брадикинина (БК, 50 мкг/кг) и аналога ангиотензина (VIII) в дозе 1 (а), 5 (б), 50 (в) и 500 мкг/кг массы животного (г). В дозе 500 мкг/кг соединение (VIII) вызывает в 70% случаев летальный исход в течение нескольких минут

Депрессорная и гистаминвысвобождающая активности синтезированных соединений

Номер	Соединение Структура	Депрессорная активность Δp ^{1*} при введенной Дозе, мкг/кг					Высвобождение гистамина ЕС ₃₀ ^{2*}
		0,5	5	50	500		
I	cyclo (Lys-Asn-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-)	0	0	0	-25/25	2,86·10 ⁻⁷	
II	cyclo (Lys-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-)	0	0	-15/1,5	27/>120	8,05·10 ⁻⁷	
III	cyclo (Lys-Ala-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-)	0	-12/2	-24/15	-44/>120	H/o ^{4**}	
IV	cyclo (Lys-Arg-Val-Tyr-Ile-His (Bzl)-Pro-Ala-)	0	0	0	-26/>120	H/o	
V	cyclo (Lys-Arg-Val-Tyr-Ile-His (Bzl)-Pro-Phe-)	0	0	-23/3	-35/>120	5,54·10 ⁻⁸	
VI	cyclo (Lys-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His (Bzl)-Pro-Phe-Arg-)	0	-32/8	-38/>120	-45/>120	H/o	
VII	cyclo (Lys-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-Arg-)	13/1,5	-30/<120	3*	3*	H/o	
VIII	cyclo (Lys-Ala-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-Arg-)	10/2	-27/100	-40/>120	3*	1,91·10 ⁻¹⁰	
IX	cyclo (Lys-Val-Tyr-Ile-His (Bzl)-Pro-Phe-Arg-)	0	-15/15	-39/>120	3*	H/o	
X	cyclo (Lys-Arg-Val-Tyr-Ile-His (Bzl)-Pro-Phe-Arg-)	0	-23/40	-47/>120	3*	H/o	

^{1*} Приведено понижение артериального давления/длительность эффекта, мм рт. ст./мин.

^{2*} ЕС₃₀ — концентрация пептида (М), при которой достигается высвобождение 30% гистамина из перитонеальных тучных клеток крыс.

^{3*} Детальный исход в течение нескольких минут у 50—80% животных.

^{4**} H/o — Не определено.

Резкое понижение артериального давления крыс; 2) кратковременное его повышение, 3) последующее длительное депрессорное состояние. Подобным же образом на артериальное давление крыс действуют пептиды предсердия [2], циклические аналоги брадикинина [3], вещество Р и нейротензин [4, 5]. В случае последних показано, что определенную роль в проявлении их депрессорного эффекта играет гистамин, секретируемый клетками-депо организма [6]. Исследование влияния циклических аналогов АТ на перитонеальные тучные клетки крыс в опытах *in vitro* показало, что те циклические аналоги АТ, которые обладают более выраженным гипотензивным действием, являются лучшими гистаминвысвобождающими агентами. Гистаминвысвобождающий эффект наиболее активных циклических аналогов АТ значительно выше (на 2—3 порядка) эффекта соединения 48/80 или других, описанных в литературе соединений [7].

Наличие циклической структуры является основным фактором, определяющим длительное депрессорное действие соединений (I) — (X). Их линейные предшественники неактивны. Следует отметить, что до сих пор среди линейных аналогов АТ соединения с депрессорным действием не выявлены [1]. Обращает на себя внимание также тот факт, что, несмотря на существенные различия первичных структур брадикинина и ангиотензина и противоположное их действие на артериальное давление, биологические эффекты их циклических аналогов одинаковы. Эти соединения проявляют биологические свойства, характерные для пептидов предсердия, нейротензина, вещества Р и других кининов. Таким образом, синтезированные циклические аналоги АТ могут служить модельными соединениями для изучения общности некоторых механизмов функционирования кининовых систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khosla M. C., Smeby R.R., Bumpus F. M. In: Angiotensin. Handbook of experimental pharmacology. New series. XXXVII. Eds. Page J. H., Bumpus F. M., 1974, Springer, New York, p. 126—161.
2. Tang J., Webber R. J., Chang D., Chang J. K., Kiang J., Wei E. T. *Regulatory Peptides*, 1984, v. 9, № 1, p. 53—59.
3. Мышлякова П. В., Витолия П. О., Голубева В. В., Афанасьева Г. А., Клуша В. Е., Мутулус Ф. К., Мутуле И. Э., Чипенс Г. И. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 1983, т. ХСVI, № 11, с. 69—71.
4. Bury R. W., Mashford M. L. *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1977, v. 55, № 3, p. 671—735.
5. Kérouac R., Fournier A., Barabe J., St.-Pierre S., Rioux F. *Neuropeptides*, 1983, v. 3, № 4, p. 285—293.
6. Oishi M., Inagaki C., Takaori S. *Neuropeptides*, 1984, v. 4, № 5, p. 351—359.
7. Jasani B., Kreil G., Mackler B. P., Stanworth D. R. *Biochem. J.*, 1979, v. 181, № 3, p. 623—632.

Поступило в редакцию
17.II.1986

ANGIOTENSIN CYCLOANALOGUES SHOWING DEPRESSOR AND HISTAMINE-RELEASING ACTIVITY

ANCANS J. E., BISENIECE D. A., MYSHLYAKOVA N. V., PORUNKEVICH E. A.,
RATKEVICH M. P., AFANASIEVA G. A., KUBLIS G. G., SKUJINS A. A.,
ZALITIS G. Ya., CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the
Latvian SSR, Riga*

The synthesis and biological properties of 10 angiotensin cyclic analogues are described. These compounds exhibit prolong depressor effects and act as potent histamine-releasing agents.