

РОЛЬ БРАДИКИНИНА В ПРОТЕКАНИИ ОСНОВНЫХ ЖИЗНЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Виктория Владимировна Саркисова

Хегай Регина Олеговна

Самаркандский государственный Медицинский Университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7423810>

Аннотация. Кинины - это полипептиды, образующиеся из α_2 -глобулинов в плазме крови под влиянием фермента калликреина (калликреин-кининовая система). Наиболее известными из них являются брадикинин и каллидин. Брадикинин, как член группы белков кининов, является физиологически и фармакологически активным пептидом, обладающим сосудорасширяющими свойствами. Благодаря его специфическому действию кровеносные сосуды расширяются, а кровяное давление падает. Важно отметить, что его действия носят локальный характер. Эта особенность пептида в настоящее время широко используется в фармакологии для лечения и профилактики сердечной недостаточности и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: брадикинин, брадикининовый шторм, кинины, вазодилататор, гипотензия.

THE ROLE OF BRADIKININ IN THE MAIN LIFE PROCESSES

Abstract. Kinins are polypeptides formed from α_2 -globulins in blood plasma under the influence of the kallikrein enzyme (kallikrein-kinin system). The best known of these are bradykinin and kallidin. Bradykinin, as a member of the kinin protein group, is a physiologically and pharmacologically active peptide with vasodilating properties. Due to its specific action, blood vessels dilate and blood pressure drops. It is important to note that his actions are local in nature. This feature of the peptide is currently widely used in pharmacology for the treatment and prevention of heart failure and arterial hypertension.

Keywords: bradykinin, bradykinin storm, kinins, vasodilator, hypotension.

Актуальность

В 2018 году российская исследовательница Наталья Лапина вместе со своими коллегами из Гейдельбергского университета провела эксперимент на 42 лабораторных крысах-самцах линии Спрег-Доули весом 300-350 г, чтобы изучить действие брадикинина. В результате они обнаружили роль пептида в восстановлении мозга после ишемии. Оказалось, что брадикинин расслабляет стенки сосудов головного мозга и улучшает кровоснабжение его поврежденных участков. Группа ученых пришла к выводу, что это помогает восстановить функционирование сосудов головного мозга после очаговой ишемии. Также в сентябре 2020 года группа американских ученых во главе с Джо Рошем, опираясь на анализ уровня экспрессии всех генов пациентов с COVID-19 в сравнении с экспрессией генов у пациентов контрольной группы, обнаружила новые аспекты в патогенезе COVID-19. Объяснением многих симптомов пациентов с COVID-19 было элементарное повышение уровня брадикинина, которое в настоящее время называется брадикининовым штормом.

Основная часть. Пептид был обнаружен в мозге кроликов и изучен группой бразильских ученых под руководством М. Роша и Сильвы в 1948 году. Более того, его гипотензивные свойства были обнаружены практически в тот же период.

Сосудорасширяющий эффект брадикинина почти в 10 раз превышает эффект гистамина и в равной степени распространяется на сосуды скелетных мышц и внутренних органов, включая коронарные сосуды. Но это вещество нестабильно, брадикинин действует всего несколько минут. Его инактивация происходит при участии фермента карбоксипептидазы, также называемого превращающим ферментом. Интересно отметить, что этот фермент играет чрезвычайно важную роль в активации ангиотензина. Брадикинин вырабатывается в почках (характерной особенностью почек является секреция большого количества биологически активных веществ), в слезных и потовых железах, где он локально расширяет сосуды кожи. Он также секретируется базофилами и тучными клетками. Тучные клетки и базофилы играют чрезвычайно важную роль в некоторых типах аллергических реакций, поскольку специфический тип антител, вызывающих эти реакции - иммуноглобулин Е (IgE) - обладает специфической способностью прикрепляться к тучным клеткам и базофилам. Когда специфический антиген впоследствии вступает в реакцию со специфическим антителом IgE, возникающее в результате присоединение антигена к антителу приводит к разрыву тучных клеток или базофилов и высвобождению очень большого количества гистамина, брадикинина. В воспаленных тканях тучные клетки в основном выделяют брадикинин.

Считается, что кинины играют определенную роль в регуляции кровотока и высвобождении жидкости из капиллярного русла в месте воспаления. Также считается, что брадикинин является естественным фактором, который участвует в регуляции кровотока в сосудистой системе кожи, а также в слюнных железах и железах желудочно-кишечного тракта.

Кининовая система представляет собой единую систему с процессом свертывания крови и фибринолиза, системой комплемента. Его исходный компонент, фактор Хагемана, активируется на отрицательно заряженной поверхности и посредством серии каскадных ферментативных реакций приводит к превращению брадикиногена в брадикинин, что резко повышает проницаемость капилляров и способствует привлечению фагоцитарных клеток к очагу воспаления из крови. В состоянии покоя во многих тканях функционируют только 25-30% капилляров от их общего числа, а при активности их количество увеличивается - например, в скелетных мышцах до 50-60%. Проницаемость сосудистой стенки повышается под влиянием гистамина, серотонина, брадикинина, по-видимому, за счет превращения мелких пор в крупные. Брадикинин вызывает как увеличение проницаемости капилляров, так и значительное расширение артериол. Например, инъекция 1 мкг брадикинина в плечевую артерию человека вызывает увеличение кровотока в верхней конечности по меньшей мере в 6 раз. Еще меньшее количество брадикинина, вводимого локально в ткани, вызывает местную гиперемию и отек, поскольку происходит увеличение проницаемости стенки капилляра. Брадикинин также играет важную роль в регуляции осмотического давления и объема жидкости в организме наряду с натрийуретическим гормоном, натрийуретическим фактором, плазмакининами, паратиреоидным гормоном.

Материалы и методы

Анализ статистических данных на основе официальных сайтов ТАСС "Наука", Федерального государственного бюджетного учреждения "НАЦИОНАЛЬНЫЙ медицинский НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ"

Министерства здравоохранения Российской Федерации и издательский дом "Интернаука" Результаты и обсуждения: Летом 2018 года российская исследовательница Наталья Лапина вместе со своими коллегами из Гейдельбергского университета (Германия) изучила, как рецепторы сигнального пептида брадикинина помогают восстановить функционирование сосудов головного мозга после фокальной ишемии. Оказалось, что из двух типов рецепторов брадикинина в основном один — V2 - отвечает за расслабление кровеносных сосудов

В работе были использованы 42 лабораторных крысы-самца линии Спрэг-Доули массой 300-350 г. Им было проделано небольшое отверстие ("окно") в черепе над одной из точек правого полушария. В него было вставлено миниатюрное доплеровское устройство для оценки кровоснабжения тканей мозга, питаемых средней мозговой артерией. Затем ученые перевязали крысам одну из внутренних сонных артерий (расположенную на шее) специальной нитью, чтобы нарушить кровоток в средней мозговой артерии правого полушария. Через два часа нить на внутренней сонной артерии развязалась и в течение 22 часов восстанавливалось кровообращение в тканях правого полушария, то есть происходит реперфузия. После дня наблюдения мозг крыс был извлечен и из него были отделены правая и левая средние мозговые артерии. Их помещали в раствор с солевым составом, близким к крови. К нему добавляли вещество, блокирующее один из двух типов рецепторов брадикинина: в половине случаев это был антагонист V1-рецептора, в половине - антагонист V2-рецептора. Через полчаса в раствор вводили токсин U46619, вызывающий сужение кровеносных сосудов, а через некоторое время вводили сам брадикинин в концентрациях от 10⁻¹² до 10⁻⁵ моль/л. Миниатюрные устройства измеряли, как изменяется натяжение стенок средних мозговых артерий после каждого из описанных воздействий. Кроме того, была также контрольная группа животных, у которых ишемия и реперфузия не были вызваны, но их средние мозговые артерии после удаления из головного мозга были исследованы точно таким же образом, как описано выше. Исследователи также оценили степень повреждения ткани головного мозга, вызванного локальной ишемией и последующим восстановлением кровообращения. Для этого они окрашивали срезы веществами, реагирующими на присутствие молекул - маркеров нарушения работы нервных окончаний. Однако это вызывало расширение средних мозговых артерий у животных, у которых были разрушены сосуды, и это было тем более заметно, чем больше была концентрация используемого пептида. Эффект брадикинина проявлялся только тогда, когда он воздействовал на сосуд из полушария, доступ крови к которому был перекрыт перевязкой соответствующей внутренней сонной артерии. Брадикинин не оказывал влияния на степень сокращения средних мозговых артерий, если к поддерживающему их раствору добавляли антагонист V2-рецептора. Введение антагониста V1-рецептора не снижало эффективность брадикинина. Весной американский ученый Джо Рош предложил механизм, объясняющий многие причуды болезни, - брадикининовую бурю. Поначалу мало кто обращал внимание на гипотезу Роша, но сейчас у нее появляется все больше сторонников. Считается, что осложнения при COVID-19 начинаются из-за другого шторма, цитокинового.

Сильное воспаление может быть вызвано высоким уровнем брадикинина и его производного ДАБК. Эти белки вырабатываются клетками, инфицированными вирусом. Чем больше клеток инфицировано, тем больше этих белков. Также Рош показал, что

брадикинин может объяснить не только воспаление, но и основные симптомы инфицированных людей. Основываясь на его гипотезе, начали использоваться антагонисты брадикинина. Например, икатибант был назначен нескольким пациентам — результаты многообещающие, но судить пока рано. Теперь икатибант будет протестирован в ходе полноценных клинических испытаний. Преимущество этого препарата в том, что он давно известен и одобрен к применению, а срок действия патента на него истек, то есть производить его может любая фармацевтическая компания. Шагнуть вперед в изучении гипотезы брадикининового шторма помог суперкомпьютер Summit, который с лета обработал информацию об экспрессии более 160 000 мРНК у 9 пациентов с COVID-19 и 40 здоровых людей.

Анализ данных позволил нам сформулировать гипотезу о том, как COVID-19 влияет на организм - так называемую "брадикининовую гипотезу". При COVID-19 брадикинин вырабатывается в избытке: кровеносные сосуды буквально начинают "протекать", что приводит к накоплению жидкости во всех тканях организма, включая легкие. По словам Анчи Барановой, профессора Школы системной биологии Университета Джорджа Мейсона, эффект брадикинина все еще нуждается в изучении. По ее словам, без какого-либо COVID-19 повышенная выработка брадикинина наблюдается у людей с наследственной склонностью к ангионевротическому отеку. Это серьезное заболевание, когда люди могут сильно опухать из-за стресса, и это состояние часто угрожает их жизни. При коронавирусе, даже если нет наследственного заболевания, вирусная нагрузка на организм в некоторых случаях может "искривить" абсолютно здоровую систему настолько, что у пациента разовьется состояние, напоминающее криз ангионевротического отека.

Вывод: С момента открытия брадикинина и его специфических свойств ученые открывают все больше и больше процессов, на которые он влияет. Конечно, брадикинин обладает обширными физиологическими и фармакологическими эффектами. Эта функция очень выгодна ученым, которые сегодня рассматривают ее как решение огромного количества проблем. С 2018 года было проведено огромное количество экспериментов, направленных на выяснение роли брадикинина не только в нормальных физиологических процессах, но и в патогенезе особо опасных заболеваний. Конечно, ученые рекомендуют не злоупотреблять этими знаниями, предостерегая от того, чтобы внезапно полагаться только на новые данные о брадикининовом шторме при лечении заболевания. Однако главный прорыв в изучении влияния брадикинина на организм был сделан. Возможно, в ближайшем будущем на основе этих знаний будет создана новая модель восприятия тела и новые методы лечения как врожденных, так и приобретенных заболеваний.

REFERENCES

1. Bayliss W.M., Starling E.H. The mechanism of pancreatic secretion // J. Physiol. - 1902. - № 28. - P. 325-353.
2. Solcia E., Capella C., Fiocca R., Sessa F., La Rosa S., Rindi G. Disorders of the endocrine system / In: Ming S.C., Goldman H. (eds). Pathology of the gastrointestinal tract. Saunders. Philadelphia. - 1980. - P. 240-263.
3. Хамидова Ф. М. Морфофункциональные особенности эндокринного аппарата гортани при экспериментальном ларингите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 95. – №. 4. – С. 26-28.
4. Хамидова Ф. М., Исмоилов Ж. М., Якубов М. З. РОЛЬ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ГОРТАНИ В РАЗВИТИИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА // Вопросы науки и образования. – 2022. – №. 3 (159). – С. 39-51.
5. Хамидова Ф. М., Исмоилов Ж. М., Якубов М. З. РОЛЬ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ГОРТАНИ В РАЗВИТИИ МЕТАПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛАРИНГИТА // Вопросы науки и образования. – 2022. – №. 3 (159). – С. 39-51.
6. ABOUT THE CAUSES OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND FORMS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA SV Vladimirovna - ResearchJet Journal of Analysis and Inventions, 2022
7. АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ИЛИ БОРЬБА С ГЛОБАЛЬНОЙ УГРОЗОЙ XXI ВЕКА V Sarkisova, A Numonova, R Xegay - Science and innovation, 2022
8. АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПОКСИИ V Sarkisova, A Numonova, R Xegay - Science and innovation, 2022
9. CAUSES, DIAGNOSIS, CONSERVATIVE AND OPERATIVE TREATMENT OF UTERINE MYOMA V Sarkisova, R Xegay - Science and innovation, 2022
10. ВЗАИМООТНОШЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БАЗОФИЛЬНЫХ КЛЕТОК АДЕНОГИПОФИЗА В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ АГ Карабаев - Наука и мир, 2020
11. ВЗАИМООТНОШЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ БАЗОФИЛЬНЫХ КЛЕТОК АДЕНОГИПОФИЗА В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ АГ Карабаев - Наука и мир, 2020
12. Патогенетические основы нарушения морфофункциональной активности аркуатного ядра гипоталамуса в постреланимационном периоде* АГ Карабаев - Журнал Новый день в медицине, 2021
13. ТЕМИР ТАНҚИСЛИГИ АНЕМИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН УРТАЧА СИМПАТИК НЕРВ ТИЗИМИ ТОНУСИГА ЭГА ТУГАДИГАН АЁЛЛАРДА ОНА-ЙЎЛДОШ-ХОМИЛА ТИЗИМИДАГИ УЗГАРИШЛАР МА Карабаева, ДР Худоярова, АГ Карабаев - Gospodarka i Innowacje., 2022
14. REACTIVITY OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA OF MODERATE SEVERITY MA Karabaeva - Next Scientists Conferences, 2022

15. LEVELS OF PREGNANCY INFLAMMATION IN PHOSPHOROGANIC PESTICIDE POISONING KD Safoevna, MU Nematovna, LZ Xidirovna - Archive of Conferences, 2021.
16. MNEMOTECHNIQUE AS ONE OF THE MODERN METHODS OF TRAINING OF FUTURE DOCTORS. DS KHAYDAROVA, UN MAVLYANOVA - ... & APPLIED SCIENCE Учредители: Теоретическая и ..., 2021
17. Application Of Mnemotechnique On Education In Medical Higher Schools KD Safoevna, MU Nematovna - The American Journal of Medical Sciences and ..., 2020
18. qizi Tohirova J. I., og'li Ibragimov B. I., og'li Shernazarov F. F. CONGENITAL HEART DISEASE-CAUSES, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT, COMPLICATIONS, CONSEQUENCES //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 84-89.
19. qizi Tohirova J. I., og'li Ibragimov B. I., og'li Shernazarov F. F. CONGENITAL HEART DISEASE-CAUSES, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT, COMPLICATIONS, CONSEQUENCES //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 84-89.
20. F. Shernazarov, D. Jalalova, A. Azimov, S. Azimova CAUSES, SYMPTOMS, APPEARANCE, TREATMENT OF VARICOSE VEINS // SAI. 2022. №D7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/causes-symptoms-appearance-treatment-of-varicose-veins> (дата обращения: 19.11.2022).
21. F. Shernazarov, J. Tohirova, D. Jalalova TYPES OF HEMORRHAGIC DISEASES, CHANGES IN NEWBOENS, THEIR EARLY DIAGNOSIS // SAI. 2022. №D5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/types-of-hemorrhagic-diseases-changes-in-newboens-their-early-diagnosis> (дата обращения: 19.11.2022).
22. Farhod o'g'li S. F. GASTRIT—SABABLARI, ALOMATLARI, TASHXISLASH, DAVOLASH, DORILAR, ASORATLARI, OLDINI OLISH //Лучший инноватор в области науки. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 103-107.
23. qizi Tohirova J. I., og'li Ibragimov B. I., og'li Shernazarov F. F. CONGENITAL HEART DISEASE-CAUSES, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT, COMPLICATIONS, CONSEQUENCES //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 84-89.
24. qizi Tohirova J. I., og'li Ibragimov B. I., og'li Shernazarov F. F. CONGENITAL HEART DISEASE-CAUSES, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT, COMPLICATIONS, CONSEQUENCES //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 84-89.
25. F. Shernazarov, D. Jalalova, A. Azimov, S. Azimova CAUSES, SYMPTOMS, APPEARANCE, TREATMENT OF VARICOSE VEINS // SAI. 2022. №D7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/causes-symptoms-appearance-treatment-of-varicose-veins> (дата обращения: 19.11.2022).
26. F. Shernazarov, J. Tohirova, D. Jalalova TYPES OF HEMORRHAGIC DISEASES, CHANGES IN NEWBOENS, THEIR EARLY DIAGNOSIS // SAI. 2022. №D5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/types-of-hemorrhagic-diseases-changes-in-newboens-their-early-diagnosis> (дата обращения: 19.11.2022).

27. Farhod o'g'li S. F. GASTRIT—SABABLARI, ALOMATLARI, TASHXISLASH, DAVOLASH, DORILAR, ASORATLARI, OLDINI OLISH // Лучший инноватор в области науки. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 103-107.
28. F. Shernazarov, D. Jalalova, A. Azimov, S. Azimova CAUSES, SYMPTOMS, APPEARANCE, TREATMENT OF VARICOSE VEINS // SAI. 2022. №D7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/causes-symptoms-appearance-treatment-of-varicose-veins> (дата обращения: 19.11.2022).
29. F. Shernazarov, J. Tohirova, D. Jalalova TYPES OF HEMORRHAGIC DISEASES, CHANGES IN NEWBOENS, THEIR EARLY DIAGNOSIS // SAI. 2022. №D5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/types-of-hemorrhagic-diseases-changes-in-newboens-their-early-diagnosis> (дата обращения: 19.11.2022).
30. F. Shernazarov, J. Tohirova, D. Jalalova TYPES OF HEMORRHAGIC DISEASES, CHANGES IN NEWBOENS, THEIR EARLY DIAGNOSIS // SAI. 2022. №D5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/types-of-hemorrhagic-diseases-changes-in-newboens-their-early-diagnosis> (дата обращения: 29.10.2022).