

Г.Н., Машковцева Н.А., Пономарев Г.А. // Уральский медицинский журнал. - 2018 (4) – С. 136-140.

5. Фармацевтический рынок России. Итоги 2018 года [Электронный ресурс] // - 2018. URL: DSM group. Available at: http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2018_rus.pdf (дата обращения 16.02.2020).

УДК 615.224

**Меньшикова И.Л., Бахтин М.В., Изможерова Н.В.
АСПЕКТЫ ФАРМАКОДИНАМИКИ ИНГИБИТОРОВ АПФ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Menshikova I.L., Bakhtin M.V., Izmozherova N.V.
ACE INHIBITORS PHARMACODYNAMICS ASPECTS**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: m.irina.1@mail.com

Аннотация. В статье изложены результаты обзора литературы, посвященной препаратам, относящимся к группе антигипертензивных средств – ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. В работе был сделан упор на поиск молекулярных механизмов действия, обеспечивающих клинически значимые эффекты.

Annotation. The article presents the literature review results on drugs belonging to the group of antihypertensive drugs - angiotensin-converting enzyme inhibitors. The work focused on the search for molecular action mechanisms that provide clinically significant effects.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ, механизм действия, фармакологические эффекты.

Key words: arterial hypertension, ACE inhibitors, action mechanism, pharmacological effects.

Введение

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются одной из наиболее широко используемых групп препаратов в кардиологии. За последние годы было проведено немало исследований, доказывающих их клиническую эффективность при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка,

остром и перенесенном инфаркте миокарда [1]. Данные многочисленных исследований ясно показали способность иАПФ улучшать прогноз жизни больных при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях [3]. Несмотря на это, четкого объяснения механизма действия, который бы обусловил такую выраженную клиническую эффективность, описано не было, что не дает полной картины в описании фармакологического действия данной группы препаратов.

Цель исследования – проанализировать механизмы действия иАПФ.

Материалы и методы исследования

В ходе работы были применены теоретические методы исследования, заключающиеся в подборе, анализе и синтезе литературных источников отечественных и зарубежных авторов, посвященных механизмам и основным эффектам действия иАПФ.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной механизм действия, заключающийся в ингибировании ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), реализуется за счет связывания ингибиторов с активными сайтами белка. Многочисленные исследования методом рентгеновской кристаллографии определили структурные элементы действующего вещества (на примере лизиноприла), благодаря которым происходит блокирование фермента [5,9] (см. рис. 1):

1. Карбоксильная (-COOH) или меркапто (-SH) группа, проявляющая хелатирующую активность и связывающая цинк, входящий в состав активного центра АПФ;
2. Концевая карбоксильная группа, связывающаяся электростатическим взаимодействием и водородной связью с Lys511 или Tyr520 основной цепи АПФ;
3. Петидная (-CONH-) группа, связывающаяся водородной связью с Ala354 основной цепи и с His353 или His513 боковой цепи АПФ;
4. Ароматические участки иАПФ участвуют в гидрофобном взаимодействии с S1 и S2 активными сайтами АПФ.

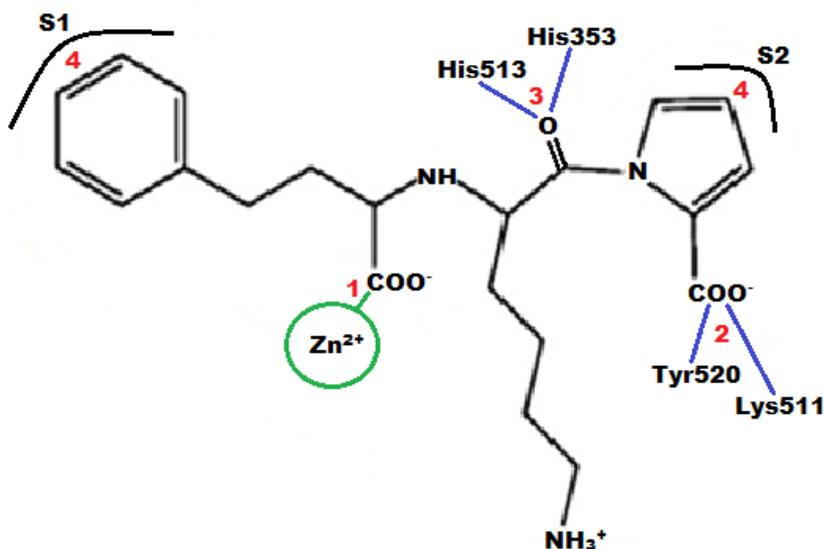


Рис. 1. Структурные элементы иАПФ, обеспечивающие связывание с АПФ (по материалам [9])

В результате представленного механизма АПФ блокируется и не выполняет свои основные функции, связанные с превращением ангиотензина I в более активный вазоконстрикторный фактор – ангиотензин II, который, также не осуществляет деградацию брадикинина – вазодилатирующего пептида, что потенцирует его расслабляющее действие через B2R [4] на гладкую мускулатуру сосудов (высвобождение эндотелий-зависимых факторов релаксации) [1]. Помимо этого, не происходит ангиотензин-зависимой выработки альдостерона, и подавляются основные эффекты РААС: снижается тонус сосудов и осмотическое давление плазмы крови. Известно, что ангиотензин II также стимулирует выработку норадреналина в мозговом веществе надпочечников, поэтому блокада АПФ снижает влияние симпатической нервной системы на организм [3]. Перечисленные эффекты реализуют стойкое снижение артериального давления.

Кроме основного действия, в литературе описан еще один механизм, обеспечивающий вазодилатирующий эффект: иАПФ способны напрямую активировать V1R (рецептор брадикинина 1, связанный с Gq-белком). Это возможно вследствие наличия у активных сайтов АПФ и V1R схожей цинк-связывающей последовательности, сродство к которой имеют иАПФ [3]. Данный рецептор интересен тем, что его экспрессию индуцируют стресс, повреждение, воспаление, гипоксия, ишемия, а также инфаркт миокарда [8]. В результате активации данного рецептора (например, в зоне гипоксии) происходит синтез оксида азота [6], снижающего тонус гладкой мускулатуры сосудов, что стимулирует приток крови и питательных веществ к органу [2]. Кроме этого, происходит активация основного фактора роста фибробластов, что способствует заживлению тканей в условиях повреждения, а также улучшает эндотелиальную функцию [7]. Данный механизм обуславливает благоприятное течение и прогноз многих сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Кроме АПФ, V1R-подобную цинк-связывающую последовательность, которую блокируют иАПФ, имеет ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9. Данный фермент участвует в разрушении базальной мембраны сосудов и вырабатывается во время острой фазы инфаркта миокарда [9]. Многочисленные исследования показали, что ММП-9 отрицательно влияет на последующем заживлении и функционировании миокарда, в то время как применение иАПФ, блокирующих данный фермент, снижает это отрицательное воздействие. С помощью этого же механизма, иАПФ способствуют замедлению прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом: замедляют развитие атеросклеротической бляшки, улучшают эндотелиальную функцию сосудов [1,9].

Выводы:

1. Непосредственный механизм действия иАПФ заключается в прямой блокаде фермента с помощью четырёх сайтов химического взаимодействия, снижении образования ангиотензина II и распада брадикинина.

2. Дополнительные механизмы действия иАПФ связаны с их способностью взаимодействовать с цинк-связывающими последовательностями брадикининового рецептора 1 типа и матриксной металлопротеиназы 9.

Список литературы:

1. Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. Возможности ингибиторов АПФ в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №13. – с. 18-22.

2. Саблин А.В. Зофеноприл (Зокардис®) - новый ингибитор АПФ с выраженными антиишемическими свойствами // Новости медицины и фармации. – 2013. – №14. – с. 10.

3. Шевченко О.П., Шевченко А. О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №5. – с. 7-12.

4. Activation of bradykinin B1 receptor by ACE inhibitors / T. Ignjatovic, F. Tan, V. Brovkovich [et al.] // International Immunopharmacology. – 2002. – №2. – p. 1787-1793.

5. Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex / R. Natesh, S.L. Schwager, H.R. Evans [et al.] // Nature. – 2003. – №421. – p. 551-554.

6. Interactions among ACE, kinins and NO / W. Linz, P. Wohlfart, B. Scholkens [et al.] // Cardiovasc Res. – 1999. – №43. – p. 549-561.

7. The bradykinin/B1 receptor promotes angiogenesis by up regulation of endogenous FGF-2 in endothelium via the nitric oxide synthase pathway / A. Parenti, L. Morbidelli, F. Ledda [et al.] // FASEB J. –2001. – Vol. 8. - №15. – p. 1487-1489.

8. Upregulation of bradykinin B1-receptor expression after myocardial infarction / C. Tschope, S. Heringer-Walther S, Koch M [et al.] // Br J Pharmacol. – 2000. – Vol. 8. - №129. – p. 1537-1538.

9. Yamamoto D., S. Takai Pharmacological Implications of MMP-9 Inhibition by ACE Inhibitors // Current Medicinal Chemistr. – 2009. – №16. – p. 1349-1354.

УДК 615.011.4

**Меньшикова И.Л., Катаева Н.Н., Белоконова Н.А.
ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ АЗОЛОТРИАЗИНОВ И АЗОЛОПИРИМИДИНОВ
ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ МАГНИЯ**

Кафедра общей химии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация