

Шнырко Ольга Викторовна, Соловьёва Елена Фёдоровна, Кабалык Максим Александрович,  
Гудзенко Елена Владимировна

### **КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Цель данной статьи – охарактеризовать состояние и соотношение калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеиназ больных гипертонической болезнью. У всех пациентов с гипертонической болезнью имеется повышение активности калликреин-кининовой системы, причём при первой стадии гипертонической болезни – в 10,3 раза, а неактивного предшественника – прекалликреина – в 3,8 раза. При второй стадии также наблюдается повышение уровня активности калликреина – в 8,5 раза – и прекалликреина – в 1,8 раза. На третьей стадии активность калликреина повышена в 10,8 раза, а прекалликреин – в пределах нормальных показателей. Мы предполагаем, что в первую стадию заболевания запускается каскад реакций, направленный на противодействие вазопрессорным механизмам артериальной гипертонии. Далее система функционирует ограниченно и неполноценно.

Адрес статьи: [www.gramota.net/materials/1/2013/5/64.html](http://www.gramota.net/materials/1/2013/5/64.html)

**Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.**

Источник

#### **Альманах современной науки и образования**

Тамбов: Грамота, 2013. № 5 (72). С. 196-198. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: [www.gramota.net/editions/1.html](http://www.gramota.net/editions/1.html)

Содержание данного номера журнала: [www.gramota.net/materials/1/2013/5/](http://www.gramota.net/materials/1/2013/5/)

#### **© Издательство "Грамота"**

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: [www.gramota.net](http://www.gramota.net)

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: [almanac@gramota.net](mailto:almanac@gramota.net)

УДК 616.1

**Медицинские науки**

*Цель данной статьи – охарактеризовать состояние и соотношение калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеиназ больных гипертонической болезнью. У всех пациентов с гипертонической болезнью имеется повышение активности калликреин-кининовой системы, причём при первой стадии гипертонической болезни – в 10,3 раза, а неактивного предшественника – прекалликреина – в 3,8 раза. При второй стадии также наблюдается повышение уровня активности калликреина – в 8,5 раза – и прекалликреина – в 1,8 раза. На третьей стадии активность калликреина повышена в 10,8 раза, а прекалликреин – в пределах нормальных показателей. Мы предполагаем, что в первую стадию заболевания запускается каскад реакций, направленный на противодействие вазопрессорным механизмам артериальной гипертонии. Далее система функционирует ограниченно и неполноценно.*

*Ключевые слова и фразы:* артериальная гипертония; калликреин-кининовая система; калликреин; прекалликреин; альфа1-антитрипсин; альфа2-макроглобулин.

**Шнырко Ольга Викторовна****Соловьёва Елена Фёдоровна****Кабалык Максим Александрович****Гудзенко Елена Владимировна***Тихоокеанский государственный медицинский университет**Министерства здравоохранения Российской Федерации**taxi\_maxim@mail.ru***КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ<sup>©</sup>**

Калликреин-кининовая система крови (ККС) является центральным звеном в комплексе гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптивно-защитные реакции организма [5; 8; 10]. Интерес к изучению ККС обусловлен тем, что она интимно связана с реализацией функций четырех основных гуморальных систем организма: свёртывающей, фибринолитической, системой комплимента, ренин-ангиотензиновой. Накопленный в этой области за последние десятилетия материал проясняет роль ККС в морфогенезе клеток, контроле тонуса сосудов, увеличения проницаемости сосудистой стенки, в том числе гематоэнцефалического барьера, развитии воспаления, трансформации клеток и других физиологических и патологических процессов [6; 8; 14; 15]. Также широко изучены системы, направленные на снижение активности ККС и её компонентов. Среди них ключевая роль отдаётся ингибиторам протеиназ альфа1-антитрипсину (А1АТ) и альфа2-макроглобулину (А2МГ) [11; 12]. Безусловно, невозможно исключить действие и других антипротеазных систем в регуляции деятельности ККС.

Исследование ККС и ингибиторов протеиназ у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) – это очередная попытка приблизить науку и практическую медицину к пониманию мультифакториального характера патогенеза гипертонической болезни.

**Цель настоящего исследования** – охарактеризовать состояние и соотношение ККС (активность калликреина, прекалликреина (ПК)) и ингибиторов протеиназ (ИП) – альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макроглобулина – в плазме крови у больных гипертонической болезнью. Мы ставили перед собой задачу изучить функциональное состояние (активацию и подавление) элементов ККС и ингибиторов протеиназ у больных ГБ в зависимости от стадии болезни и возраста пациентов.

**Материалы и методы**

В исследовании использовалась методика определения активности ККС и ИП в сыворотке крови, разработанная Т. С. Пасхиной (1987 г.) [4]. Определение активности А1АТ и А2МГ проводили унифицированным методом В. Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхиной (1971 г.). Были изучены данные карт стационарных пациентов (возраст, пол, анамнез заболевания, осложнения заболевания, сопутствующая патология), результаты ультразвукового исследования сердца.

Нами исследовано 109 пациентов с диагнозом ГБ в возрасте 16-67 лет и сроком анамнеза ГБ от 1 до 30 лет. Диагноз был выставлен на основании рекомендаций экспертов ВНОК (Всероссийское научное общество кардиологов) по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2008 г.). Условиями включения являлись наличие факторов риска (наследственность, гендерные особенности, привычные интоксикации, возраст, ожирение, атеросклероз и др.), отсутствие приёма нитропрепаратов как минимум в течение одного месяца до исследования, поражение органов-мишеней и ассоциированные заболевания не влияли на включение в исследование, но учитывались при интерпретации результатов. Приняло участие женщин – 23%, мужчин – 77% со сроком анамнеза ГБ от 1 до 30 лет. Пациентов с ГБ I стадии – 20,5%, II ст. – 48,7%, III ст. – 30,8%. Недостаточность кровообращения той или иной стадии по общепринятой классификации выявлена у 73,35% исследуемых.

Из них I стадия – у 69%, IIa – у 31%. Ожирением той или иной степени страдает 15,5%, табакокурением – 36,7%, наследственность отягощена у 47,8% исследуемых. По данным эхокардиографии диастолическая дисфункция левого желудочка выявлена у 41% больных. Индекс массы миокарда превышал норму в 53,8% случаев. Увеличение размеров задней стенки левого желудочка выявлено в 33,3% наблюдений. Симптоматический характер артериальной гипертонии как синдрома при заболеваниях почек, некоторых опухолях надпочечников исключен инструментальными и лабораторными исследованиями почек и надпочечников.

Контрольной группой послужили здоровых – 27 человек обоего пола, стандартизированных по группе с ГБ. Полученные данные у здоровых лиц соответствуют материалам других авторов [4]. Показатели активности ККС и ИП в контрольной группе ( $M \pm m$ ,  $n=27$ ): калликrein 32,89 $\pm$ 2,63 нмоль/мин/мл, ПК 364,45 $\pm$ 6,81 нмоль/мин/мл, А1АТ 32,62 $\pm$ 1,87 ИЕ/мл, А2МГ 2,033 $\pm$ 0,089 ИЕ/мл.

*Этическая экспертиза.* Работа была одобрена локальным этическим комитетом. Все больные давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Обработка и анализ данных проводились в прикладном пакете анализа табличных данных *STATISTICA 6.0*. Проверка презентативности выборок осуществлялась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборки и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по критерию Хи-квадрат с поправкой Йейтса.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования выяснилось, что у всех пациентов с ГБ имеется повышение активности ККС, причём в первой стадии существует увеличение уровня как калликрейна выше показателей в контрольной группе в 10,3 раза (330,02 $\pm$ 11,4 нмоль/мин/мл;  $p < 0,003$ ;  $n=21$ ), так и его неактивного предшественника – ПК – в 3,8 раза (1384,91 $\pm$ 112,05 нмоль/мин/мл;  $p < 0,001$ ;  $n=21$ ). При ГБ второй стадии также наблюдается повышение уровня активности калликрейна в сравнении с контролем в 8,5 раза (279,56 $\pm$ 22,35 нмоль/мин/мл;  $p < 0,001$ ;  $n=55$ ) и прекаликрейна в 1,8 раза (656,01 $\pm$ 12,26 нмоль/мин/мл;  $p < 0,003$ ;  $n=55$ ). При ГБ третьей стадии активность калликрейна повышена в 10,8 раза (355,21 нмоль/мин/мл;  $p < 0,001$ ;  $n=33$ ) относительно контроля, а ПК – в пределах нормальных показателей (358,45 $\pm$ 6,70 нмоль/мин/мл;  $p > 0,10$ ;  $n=33$ ). При этом активность ингибиторного звена, отражающего компенсаторную реакцию системы, оказалась повышена неоднозначно. При первой стадии ГБ уровень А1АТ превышал показатели контрольной группы в 1,5 раза (48,93 $\pm$ 1,81 ИЕ/мл;  $p < 0,003$ ;  $n=21$ ), А2МГ оказался сниженным в 2,4 раза (0,85 $\pm$ 0,037 ИЕ/мл;  $p < 0,001$ ;  $n=21$ ). У лиц со второй стадией А1АТ оставался в пределах референтного интервала относительно контроля (33,7 $\pm$ 7,87 ИЕ/мл;  $p > 0,5$ ;  $n=55$ ), а А2МГ был повышен в 1,8 раза (3,66 $\pm$ 3,37 ИЕ/мл;  $p < 0,003$ ;  $n=55$ ). У лиц с ГБ третьей стадии А1АТ повышен в 1,3 раза (2,64 $\pm$ 2,43 ИЕ/мл;  $p > 0,05$ ;  $n=33$ ) относительно контрольной группы, тогда как показатели А2МГ находятся в пределах нормы (1,99 $\pm$ 0,07 ИЕ/мл).

Нами было изучено состояние активности ККС и ее ингибиторов у больных ГБ разного возраста. Всех пациентов статистически достоверно мы разделили на 3 группы ( $p < 0,05$ ): первая возрастная группа включала лиц до 25 лет ( $n=19$ ), вторая возрастная группа – 26–49 лет ( $n=56$ ), третья – 50 лет и более ( $n=34$ ). Выявлено, что у пациентов с ГБ в первой возрастной группе отмечается повышение активности калликрейна выше группы контроля в 10,5 раза (345,34 $\pm$ 27,61 нмоль/мин/мл;  $p < 0,01$ ), ПК – в 2,6 раза (947,57 $\pm$ 17,71 нмоль/мин/мл;  $p < 0,001$ ), А1АТ – в 1,2 раза (39,14 $\pm$ 2,24 ИЕ/мл;  $p > 0,05$ ), а А2МГ – в 1,75 раза (3,56 $\pm$ 1,15 ИЕ/мл;  $p < 0,05$ ). Вместе с тем отмечается прямая связь возраста пациентов и активности калликрейна ( $r = +0,64$ ,  $p < 0,001$ ). Во второй возрастной группе также отмечается повышение ККС: калликрейна – в 9,5 раза (312,45 $\pm$ 24,98 нмоль/мин/мл;  $p < 0,001$ ), ПК – в 1,4 раза (510,23 $\pm$ 9,53 нмоль/мин/мл;  $p < 0,01$ ). Показатели ингибиторов протеиназы повышены: активность А1АТ – в 1,4 раза (45,67 $\pm$ 2,21 ИЕ/мл;  $p < 0,05$ ), А2МГ – в 3,2 раза (6,51 $\pm$ 0,28 ИЕ/мл) относительно контроля. В третьей возрастной группе выявлено повышение калликрейна в 8,7 раза (286,14 $\pm$ 22,88 нмоль/мин/мл;  $p < 0,001$ ), ПК – в 1,04 раза (368,49 $\pm$ 0,09 нмоль/мин/мл;  $p > 0,05$ ), А1АТ – в 1,6 раза (52,19 $\pm$ 2,99 ИЕ/мл;  $p < 0,05$ ), в то время как А2МГ находился в пределах показателей контрольной группы (2,05 $\pm$ 0,059 ИЕ/мл;  $p > 0,05$ ).

Многолетнее исследование состояния ККС и ингибиторов протеиназы позволило систематизировать соотношения этих систем. В 1974 году О. А. Гомзаков предложил четыре варианта взаимодействия калликрейна, прекаликрейна и ингибиторного звена. Данная классификация универсальна и позволяет анализировать активность систем у лиц с разной патологией [13].

Согласно этой классификации, у наших пациентов, больных артериальной гипертонией, имеет место активация калликреин-кининовой системы. У лиц с первой стадией гипертонической болезни отмечается активная мобилизация ККС системы (её рабочее состояние). Во второй стадии гипертонической болезни наблюдается вариант активации системы при ограниченном контроле, что отражает низкую функциональную активность ККС и её истощение при длительно развивающейся патологии. В третьей стадии нами была выявлена ограниченная активация ККС как вариант регламентируемой активации системы.

Мы предполагаем, что в первую стадию ГБ запускается каскад реакций, направленный на противодействие вазопрессорным механизмам артериальной гипертонии [3], но, видимо, филогенетически «молодая» калликреин-кининовая система и ингибиторное звено в какой-то момент дают сбой, и процесс переходит в истощение, что знаменует вторую стадию гипертонической болезни. Далее система функционирует ограниченно и неполноценно за счёт недостатка кининогенеза.

При изучении изменения функционирования ККС и ингибиторного звена у пациентов разных возрастных групп мы достоверно выяснили, что у молодых лиц происходит полноценная активация

калликреин-кининовой системы. В среднем возрасте мы наблюдали ослабление ККС и ингибиторов протеиназ. В старшей возрастной группе преобладали ингибирующие влияния над активацией.

Нами установлена связь ККС с возрастом пациентов, несмотря на то, что многим авторам такой закономерности при других патологиях обнаружить не удалось [3; 7; 9]. Этот факт может говорить о постепенном, предсказуемом и этапном изменении в ККС в разные периоды болезни. Тем не менее, остаются невыясненными предикторные механизмы изменения ККС, открытие которых в полной мере позволит объяснить закономерности изменения показателей в зависимости от морбидных условий.

#### Список литературы

1. Вард А. М. Иммунохимия в клинической лабораторной практике. М.: Медицина, 1989. С. 272.
2. Дубиков А. И., Кабалык М. А., Петрикеева Т. Ю., Кузьмин И. И., Корабцов А. А. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости // Научно-практическая ревматология. 2012. № 5. С. 37.
3. Жилкова Н. Н. Калликреин-кининовая система, биогенные амины у больных при анемическом синдроме: монография. Владивосток: Издательство Дальневосточного университета, 2004. С. 240.
4. Пасхина Т. С. Определение компонентов кининовой системы в плазме крови: метод. рекомендации. М., 1987. С. 21.
5. Суровкина М. С. Клиническое значение изменений активности калликреин-кининовой системы крови // Врач. 1995. № 3. С. 7-11.
6. Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. № 1. С. 20-42.
7. Davis A. E., Mejia P., Lu F. Biological Activities of C1 Inhibitor // Molecular Immunology. 2008. Vol. 45. № 4. P. 57-63.
8. James K. A2-Macroglobulin and Its Possible Role in Immunosystems // Trendelenburg Bulletin of Science. 1998. Vol. 5. P. 43-47.
9. Liu Y., Pixley R., Fusaro M. Cleaved High-Molecular-Weight Kininogen and Its Domain 5 Inhibit Migration and Invasion of Human Prostate Cancer Cells through the Epidermal Growth Factor Receptor Pathway // Oncogene. 2009. Vol. 30. № 28. P. 56-65.
10. Oliva M. L., Sampaio M. U. Action of Plant Proteinase Inhibitors on Enzymes of Physiopathological Importance // The Anais da Academia Brasileira de Ciências. 2009. Vol. 81. № 3. P. 15-21.
11. Phipps J. A., Clermont A. C., Sinha S., Chilcote T. J., Bursell S. E., Feener E. P. Plasma Kallikrein Mediates Angiotensin II Type 1 Receptor-Stimulated Retinal Vascular Permeability // Hypertension. 2009. Vol. 53. № 2. P. 75-81.
12. Ptempa J., Watorek W., Travis J. The Inactivation in Human Plasma Alpha-I-Proteinase Inhibitor by Proteinases from Staphylococcus Aureus // Journal of Biological Chemistry. 1986. Vol. 36. № 30. P. 261-265.
13. Qin X. P., Zeng S. Y., Tian H. H. Involvement of Prolylcarboxypeptidase in the Effect of Rutaecarpine on the Regression of Mesenteric Artery Hypertrophy in Renovascular Hypertensive Rats // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2009. Vol. 36. № 3. P. 19-24.
14. Schmaier A. H. Assembly, Activation, and Physiologic Influence of the Plasma Kallikrein/Kinin System // International Immunopharmacology. 2008. Vol. 8. № 2. P. 1-5.
15. Simberg D., Zhang W. M., Merkulov S. Contact Activation of Kallikrein-Kinin System by Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Vitro and in Vivo // Journal of Controlled Release. 2009. Vol. 16. № 140. P. 1-5.
16. Yang L., Dong W., He J., Ren X., Yan W. Expression and Purification of Natural N-Terminal Recombinant Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor from Pichia Pastoris // Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2008. Vol. 31. № 9. P. 16-80.

УДК 7

#### Искусствоведение

*Статья посвящена проблеме осмысления творчества итальянских композиторов конца XVI – начала XVII столетия: Пери, Каччини, Кавальери, открывших путь к зарождению стиля бельканто. Пери, Каччини, Кавальери имеют ряд индивидуальных особенностей: первый приблизил пение к обычной речи, создав монодию, второй монодию сделал более мелодичной, третий достиг возвышенной декламации благодаря искренности чувства, меньшей рассудочности и большей прочувствованности. XXI век – век всплеска интереса к бельканто. Современное исполнение мало сохранившихся опер, отрывков и отдельных арий вышеуказанных композиторов требует от певцов максимально точного прочтения. В связи с этим актуальными стали переосмысление стиля в творчестве данных авторов, выявление истинных исполнительских черт.*

*Ключевые слова и фразы:* опера; Пери; Каччини; Кавальери; пение; речь; стиль; ария.

**Щербинкина Наталья Львовна**

Российский университет театрального искусства – ГИТИС  
ncantor@mail.ru

#### ЗАРОЖДЕНИЕ СТИЛЯ БЕЛЬКАНТО<sup>©</sup>

По историческим меркам опера прошла достаточно длинный путь развития, видоизменяя формы и средства выразительности в зависимости от требований того или иного времени. Более чем четырехсотлетнее