

УДК 616-092.6

ХАРАКТЕРИСТИКА КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Шнырко О.В., Кабалык М.А., Соловьёва Е.Ф.

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, e-mail: taxi_maxim@mail.ru

Представлены характеристики функционирования калликреин-кининовой системы (ККС) у молодых мужчин (средний возраст $18,6 \pm 3,4$ лет) больных гипертонической болезнью до и после физической нагрузки. ККС у молодых мужчин с гипертонической болезнью реагировала на физическую нагрузку избыточно. При этом наблюдали соответствующее стадии болезни повышение калликреина и прекалликреина. Данное обстоятельство указывает на активацию ККС у молодых пациентов с ГБ при высоких базальных уровнях данных гуморальных регуляторов. Наблюдали динамику прироста ингибиторов протеиназ, что позволило судить о гиперактивации системы ингибиторов ККС, чего не наблюдается у здоровых лиц при базальном измерении.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, калликреин, прекалликреин, антитрипсин, макроглобулин

FEATURE OF THE KALLIKREIN-KININ SYSTEM AND PROTEINASE INHIBITORS IN YOUNG MEN WITH HYPERTENSION IN THE PHYSICAL LOAD

Shnyrko O.V., Kabalyk M.A., Soloveva E.F.

Pacific State Medical University, Department of Internal Medicine, Vladivostok,

e-mail: taxi_maxim@mail.ru

The characteristics of the functioning of the kallikrein-kinin system (KKS) in young men (mean age $18,6 \pm 3,4$ years) patients with essential hypertension before and after exercise. KKS young men with hypertension respond to exercise excessively. In this stage of the disease was observed corresponding increase in kallikrein and prekallikrein. This fact indicates the activation of KKS in young patients with hypertension at high basal levels of humoral regulators data. We observe the dynamics of growth of proteinase inhibitors, which allowed the judge hyperactivation KKS inhibitor system, which is not observed in healthy subjects with basal measurement.

Keywords: hypertension, arterial hypertension, kallikrein, prekallikrein, antitrypsin, macroglobulin

Калликреин-кининовая система крови (ККС) представляет собой важное звено в комплексе гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптивно-защитные реакции организма [1, 2, 5]. Интерес к изучению ККС обусловлен тем, что она intimately связана с реализацией функций четырех основных гуморальных систем организма: свёртывающей, фибринолитической, системой комплимента, ренин-ангиотензинной. 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 процессах [3, 7, 11]. Также широко изучены системы, регулирующие активность ККС и её компонентов. Среди них ключевая роль отдаётся ингибиторам протеиназ (ИП) альфа1-антитрипсину (А1АТ) и альфа2-макроглобулину (А2МГ) [6, 8, 9]. Безусловно, невозможно исключить действия и других

регулирующих систем в контроле деятельности ККС.

Ранее нами было убедительно доказано влияние ККС на ключевые патофизиологические звенья гипертонической болезни (ГБ). Исследование ККС и ингибиторов протеиназ у молодых пациентов ГБ на фоне стрессовых реакций – это очередная попытка приблизить науку и практическую медицину к пониманию роли ККС и её ингибиторов в патогенезе ГБ [6].

Цель исследования – изучение патогенетической связи ККС и ингибиторов протеиназ у молодых больных ГБ в условиях физических нагрузок.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 22 молодых мужчины с диагнозом ГБ, средний возраст которых составил $18,6 \pm 3,4$ года, а продолжительность анамнеза $1,2 \pm 0,6$ года. Распределение по стадиям ГБ среди включенных в исследование: I – 84%, II ст. – 16%, III ст. – 0%. Диагноз был выставлен на основании действующих рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Критериями исключения являлись симптоматическая ар-

териальная гипертензия, приём нитратов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента как минимум в течение одного месяца до исследования. Поражения органов-мишеней и ассоциированные заболевания не влияли на включение в исследование, но учитывались при интерпретации результатов.

Все исследуемые давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. В исследовании использовалась методика определения активности ККС и ИП в сыворотке крови разработанная Т.С. Пасхиной [4]. Определение активности А1АТ и А2МГ проводили унифицированным методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [4].

В группу сравнения были включены 17 молодых мужчин, не имеющих факторов риска и повышенных цифр артериального давления, средний возраст которых составил $19,8 \pm 2,1$ года. Показатели активности ККС и ИП в данной группе до физической нагрузки имели следующие значения: калликреин $32,89 \pm 2,63$ нмоль/мин/мл, ПК $364,45 \pm 36,81$ нмоль/мин/мл, А1АТ $32,62 \pm 1,87$ ИЕ/мл, А2МГ $2,033 \pm 0,089$ ИЕ/мл. После физической нагрузки (через 30 минут) в группе сравнения наблюдали следующие показатели: калликреин $53,69 \pm 5,54$ нмоль/мин/мл, ПК $443,45 \pm 36,81$ нмоль/мин/мл, А1АТ $42,62 \pm 9,17$ ИЕ/мл, А2МГ $3,089 \pm 0,133$ ИЕ/мл.

Обработка и анализ данных проводилась в прикладном пакете анализа табличных данных STATISTICA 6.1. Результаты представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm m$). Достоверность различий для независимых групп оценивалась по критерию Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех исследуемых молодых мужчин с ГБ имело место базальное повышение активности ККС. В первой стадии ГБ наблюдали уровень калликреина превышающий показатель контрольной группы в 10,3 раза ($330,02 \pm 11,4$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$), уровни его неактивного предшественника – ПК был выше в 3,8 раз ($1384,91 \pm 112,05$ нмоль/мин/мл; $p < 0,001$). При ГБ 2 стадии также наблюдалось повышение уровня активности калликреина в сравнении с контролем в 8,5 раз ($279,56 \pm 22,35$ нмоль/мин/мл; $p < 0,001$) и ПК в 1,8 раз ($656,01 \pm 12,26$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$).

Активность ингибиторного звена показала разнонаправленные вариации. У пациентов с первой стадией ГБ уровень А1АТ превышал показатели группы сравнения в 1,5 раза ($48,93 \pm 1,81$ ИЕ/мл; $p < 0,05$), А2МГ оказался сниженным в 2,4 раза ($0,85 \pm 0,037$ ИЕ/мл; $p < 0,001$). У лиц со второй стадией А1АТ оставался в пределах интервала контрольной группы ($33,7 \pm 7,87$ ИЕ/мл; $p > 0,5$), а А2МГ был выше в 1,8 раз ($3,66 \pm 3,37$ ИЕ/мл; $p < 0,05$).

После физической нагрузки в контрольной группе наблюдали статисти-

чески значимое повышение калликреина в 2,1 раза ($69,07 \pm 9,61$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$), прекалликреина в 2,6 раза ($947,57 \pm 98,99$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$), и ингибиторов протеиназ А1АТ в 1,7 раза ($60,99 \pm 8,44$ ИЕ/мл; $p < 0,05$), А2МГ в 1,9 раза ($3,863 \pm 0,101$ ИЕ/мл; $p < 0,05$). Данное обстоятельство характеризует компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы в условиях напряжения.

У пациентов с ГБ, при сравнении с данными базального уровня, отмечали статистически значимое повышение активности ККС и ингибиторного звена, сопоставимое с контрольной группой. Так у пациентов с первой стадией ГБ после физической нагрузки наблюдали увеличение уровня калликреина в 1,9 раза ($627,04 \pm 99,04$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$), прекалликреина в 1,8 раза ($2492,84 \pm 322,11$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$). В этой группе уровень А1АТ превышал показатели базального измерения в 2,5 раза ($122,32 \pm 12,84$ ИЕ/мл; $p < 0,05$), а А2МГ в 2,9 раза ($2,46 \pm 0,59$ ИЕ/мл; $p < 0,05$).

В группе больных ГБ второй стадии также наблюдается повышение уровня активности калликреина в сравнении с контролем в 1,5 раз ($419,34 \pm 63,02$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$) и прекалликреина в 1,3 раз ($852,80 \pm 122,55$ нмоль/мин/мл; $p < 0,05$). После физической нагрузки в данной группе пациентов также отмечали значимое повышение уровня активности ИП. У лиц с ГБ второй стадии А1АТ был повышен по сравнению с базальным уровнем в 2,2 раза ($74,14 \pm 16,47$ ИЕ/мл; $p < 0,05$), а А2МГ в 3,1 раза ($11,35 \pm 4,28$ ИЕ/мл; $p < 0,05$).

Многолетнее исследование состояния ККС и ингибиторов протеаз позволила систематизировать соотношения этих систем. В 1974 году О.А. Гомзаков предложил четыре варианта взаимодействия калликреина, прекалликреина и ингибиторного звена. Данная классификация универсальна и позволяет анализировать активность систем у лиц с разной патологией [5, 6].

Согласно полученным нами данным у лиц с ГБ имеет место активация ККС. 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 со стороны ИП, что отражает низкую функциональную активность ККС и её истощение и наблюдается при длительно развивающейся патологии.

Мы предполагаем, что в первую стадию ГБ запускается каскад реакций направленных на противодействие вазопрессорным механизмам артериальной гипертензии [6],

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. Данное обстоятельство подтверждается значительно низким уровнем активации ККС у пациентов со второй стадией ГБ.

При изучении влияния физической нагрузки на функционирование сердечно-сосудистой системы у здоровых пациентов мы отметили полноценную содружественную активацию всех систем регуляции ККС. Данное обстоятельство характеризует компенсаторные механизмы сердечно-сосудистой системы в условиях напряжения.

ККС у молодых мужчин с гипертонической болезнью реагировала на физическую нагрузку избыточно. При этом наблюдали соответствующее стадии ГБ повышение калликреина и его предшественника. Данное обстоятельство указывает на активацию ККС у молодых пациентов с ГБ при высоких базальных уровнях данных гуморальных регуляторов.

Интересным представилась реакция ингибиторов протениназ после физической нагрузки. Наблюдаемая динамика прироста от базального уровня А1АТ и А2МГ говорит о гиперактивации системы ингибиторов ККС, чего не наблюдается у здоровых лиц при базальном измерении. Однако важным является тот факт, что у молодых пациентов стрессовая реакция ККС является сопоставимой прессорным влиянием, вне зависимости от стадии заболевания.

Список литературы

1. Дубиков А.И. Феномен микрокристаллизации хряща при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедренной кости / А.И. Дубиков, М.А. Кабалык, Т.Ю. Петрикеева, И.И. Кузьмин, А.А. Корабцов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 54, №5. – С. 37–41.
2. Кабалык М.А. Многоцелевой опросник RAID-3 для оценки качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.А. Кабалык, Ж.В. Бондарева, Н.А. Русакова, Н.А. Каземирова // Альманах современной науки и образования. – 2013. – № 5 (72). – С. 87–90.
3. Кабалык М.А. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе / М.А. Кабалык, А.И. Дубиков, Т.Ю. Петрикеева, И.И. Кузьмин, А.А. Корабцов, А.В. Череповский // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 70–74.
4. Пасхина Т.С. Определение компонентов кининовой системы в плазме крови. Метод. рекомендации. – М., 1987. – 21 с.
5. Суровкина М.С. Клиническое значение изменений активности калликреин-кининовой системы крови // Врач. – 1995. – № 3. – С. 7–11.
6. Шнырко О.В. Клинико-патогенетические особенности калликреин-кининовой системы и ингибиторов протеиназ у больных гипертонической болезнью / О.В. Шнырко, Соловьева Е.Ф., М.А. Кабалык, Е.В. Гудзенко // Альманах современной науки и образования. – 2013. – Т. 5, № 72. – С. 87–90.
7. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 20–42.
8. Phipps J.A. Plasma kallikrein mediates angiotensin II type 1 receptor-stimulated retinal vascular permeability / J.A. Phipps, A.C. Clermont, S. Sinha, T.J. Chilcote, S.E. Bursell, E.P. Feener // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. № 2. – P. 75–81.
9. Ptempa J., Watorek W., Travis J. The inactivation in human plasma alpha-1-proteinase inhibitor by proteinases from staphylococcus aureus / J. Ptempa, W. Watorek, J. Travis // J. Biol.chem. – 1986. Vol. 36, № 30. – P. 261–265.
10. Schmaier A.H. Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system / A.H. Schmaier // Int. Immunopharmacol. – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 1–5.
11. Simberg D., Zhang W.M., Merkulov S. Contact activation of kallikrein-kinin system by superparamagnetic iron oxide nanoparticles in vitro and in vivo / D. Simberg, W.M. Zhang, S.J. Merkulov // Control Release. – 2009. – Vol. 140, № 3. – P. 301–306.