

УДК 577.151:577.121

КАЛІКРЕЇН-КІНІНОВА СИСТЕМА – УНІВЕРСАЛЬНИЙ КОМПОНЕНТ БІОХІМІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Левчин А.М.

Кафедра пропедевтики педіатрії з доглядом за хворими, ДЗ «Луганський державний медичний університет», г. Луганськ, Україна

Резюме. Однією з ключових протеолітичних систем організму є калікреїн – кінінова система (ККС), що бере участь у регуляції активності каскадних протеолітичних систем плазми крові, що забезпечують процеси адаптації і захисту організму. ККС тканин контролює різні стадії морфогенезу клітин деяких тканин, реакції імунної відповіді, розвиток запалення, шоку різної етіології, тромбозів, геморагій, злоякісних новоутворень та інших патологічних станів. Вивчення генетичних аспектів ККС відкриває можливості виявлення схильності до захворювання на етапі до клінічних проявів, надаючи можливість первинній профілактиці, а у випадку виникнення хвороби пояснює патогенетичні механізми, що необхідно для проведення адекватної терапії і вторинної профілактики.

Ключові слова: Калікреїн–кінінова система, калікреїн, брадикінін, Фактор Хагемана, $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ ($\alpha 1$ -ІП), $\alpha 2$ -макроглобулін ($\alpha 2$ -МГ), перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), ген тканинного калікреїну

Вступ. Калікреїн-кінінова система (ККС) розцінюється як регуляторна ланка, функціонально направлена на здійснення адаптації організму до умов внутрішнього і зовнішнього середовища, що постійно змінюються [1, 3, 5, 14]. ККС була відкрита у 1949 р., коли на Міжнародному конгресі фізіологів у Копенгагені Бразильські вчені Роха і Сільва повідомили про нову високоактивну гіпотензивну речовину, яку назвали брадикінін (основний кінін крові) [6, 12, 19]. На теперішній час ККС відносять до числа найбільш інтенсивно вивчаємих гуморальних протеолітичних систем організму [2, 8, 9]. Однією з причин інтересу до цієї системи є її поліфункціональність внаслідок особливих властивостей калікреїну і утворенням цього ферменту сімейства високоактивних пептидів (кініни), що володіють величезним спектром біологічної дії [4, 7, 11, 21]. Адаптаційні процеси організму регулюються комплексом протеолітичних систем і визначаються постійністю біохімічного гомеостазу [2, 5, 14]. Кініни крові і міжтканинної рідини називають пептидними регуляторами, оскільки вони виконують роль медіаторів усіх життєво важливих фізіологічних і біохімічних процесів: включаються до системи адаптації, рецепції, перебудови та морфологічного перетворення клітин [2, 17, 18].

ККС має будову аналогічну системі згортання крові й фібринолізу [3, 8]. До основних компонентів системи відносять: кініноутворюючий фермент – калікреїн, неактивну форму цього ензиму – прекалікреїн, активатори калікреїну, інгібітори ка-

лікреїну, кініногену; кінінрозщеплюючі ферменти – кінінази; кініни; рецептори кінінів [5, 9, 10].

Універсальність ККС обумовлена її найтіснішим зв'язком і спільністю компонентів з чотирма найважливішими гуморальними протеолітичними системами: згортання, фібринолітичною, ренін-ангіотензиною та системою комплементу [1, 7, 17]. Біохімічним посередником цих систем є калікреїн [4, 10, 20]. Калікреїн плазми посідає особливе місце серед протеолітичних ферментів, відрізняючись широким спектром біорегулюючих функцій, і є основним ферментом у регуляції активності як кінінів, так і гемокоагулюючого каскаду, фібринолізу, комплементу й ангіотензинової системи [2, 6, 13]. Калікреїн – ключовий компонент ККС, є адаптогеном, що підвищує резистентність до стресорних впливів [2, 5, 19]. Прекалікреїн і калікреїн забезпечують утворення з високомолекулярного білка брадикініну, що відіграє важливу роль у регуляції гемостазу, водного та електролітного балансу, скорочення гладенької мускулатури та вазодилатації [6, 11, 18]. Брадикінін є медіатором запалення та бере участь у запальному й алергічному каскадах: активізує судинну проникність і активність нейтрофілів, сприяє дегрануляції тучних клітин із вивільненням гістаміну, стимулює синтез і звільнення простагландинів і фактора некрозу пухлин (TNF α), звільняє ряд інтерлейкінів, сприяє процесам репарації; володіє інсуліноподібною дією, стимулюючи захоплення глюкози периферичними тканинами; модулює

передачу нервових імпульсів до ЦНС і периферичної нервової системи, змінює стан гематоенцефалічного бар'єру [3, 7, 10, 14]. Встановлено залежність кініногенезу від вираженості імунних реакцій в організмі [4, 6]. Надлишкова активація системи (або низька активність інгібіторів – $\alpha 1$ -протеїнази інгібітору і $\alpha 2$ -макроглобуліну) асоційована з розвитком патологічного процесу або його несприятливим перебігом [1, 8].

Стан калікреїн-кінінової системи при різних патологічних процесах. Відомо, що ККС крові є центральною ланкою в комплексі гуморальних систем, що регулює гомеостаз і здійснює адаптивно-захисні реакції організму [5, 9, 17]. ККС активно бере участь у постачанні органів і тканин киснем при гіпоксичних станах [7, 14, 20]. Одним з найважливіших факторів її активації є ішемія тканин [2, 3, 4]. У хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА) має місце активація ККС із залученням інгібіторної ланки. При цьому тип реагування ККС залежить від тривалості захворювання. При незначному терміні ЗДА відзначається активація ККС, що характеризується збереженням зв'язків усередині системи [6, 11, 13]. Тривалий перебіг хвороби сприяє появі патологічного типу реагування ККС, що свідчить про її гальмування і порушення в системі «протеїназ - інгібітори протеїназ». Лікування, проведене хворим з тривалістю захворювання менше 2 років, веде до нормалізації стану ККС (зі збереженням високої активності $\alpha 1$ -ІІ у хворих з важким перебігом хвороби). Зміни ККС у тривало хворих мають більш стабільний характер і зберігаються після проведеного лікування [2, 4, 11].

Одним із провідних напрямків у дослідженні патології артеріального тиску (АТ) як у дорослих, так і у дітей є вивчення ролі пресорних і депресорних механізмів його регуляції [3, 6, 12]. Серед останніх великий інтерес представляє ККС крові, що обумовлено потужним впливом кінінів на системний артеріальний тиск, діяльність серця, нирок і судин, тісним зв'язком цієї системи з вегетативною нервовою системою (ВНС), простагландінами (ПГ), катехоламінами (КА), системою ренін-ангіотензин та ін-

шими гуморальними факторами регуляції артеріального тиску [5, 6, 18, 21]. Одночасна участь КА, серотоніну, гістаміну і кінінів у регуляції тону судин і роботі серця, наявність взаємозв'язку між компонентами кінінової системи і ангіотензином, ПГ і кортикостероїдами дозволяють навіть говорити про «баланс медіаторів», що визначає регуляцію гомеостазу в організмі [2, 7, 10]. Вплив кінінів на тонус судин залежить і від реологічних властивостей крові, оскільки кініни відіграють важливу роль у здійсненні корекції між факторами, що регулюють рідинний склад крові й тонус судин. Інакше кажучи, фізіологічна сутність кінінів полягає у приведенні тону судин у відповідність з реологічним станом крові [5, 6, 19]. Найважливішим фізіологічним регулятором ККС є рівень функціональної активності ВНС [3, 5, 6, 13]. У фізіологічних умовах превалюють гіпотензивні ефекти кінінів [1, 8]. У системі центральної гемодинаміки фізіологічна роль брадикініну полягає в обмеженні гіпертензивної дії ангіотензину і КА [4, 6]. Підвищений інтерес до проблеми судинних дистоній зумовив збільшення публікацій, присвячених етіології і патогенезу патологічних відхилень АТ [1, 3, 5, 7]. Більш ніж у 80% дітей з артеріальною гіпотензією виявлено активацію ККС крові, у той час як для дітей із артеріальною гіпертензією активація ККС не характерна [3, 5]. Результати роботи дозволяють здійснювати адекватну терапію судинних дистоній у дітей. Подібна інформація представляє безперечний інтерес, оскільки дозволяє охарактеризувати з патогенетичних позицій порушення системного та регіонального кровотоку у витоків їх виникнення – в дитячому і підлітковому віці, надаючи можливість раннього впровадження заходів первинної та вторинної профілактики виявленої патології та проведення адекватної терапії [3, 5, 7].

Більшість дослідників визнають обов'язковим реагування ККС при вірусному гепатиті, при цьому найбільш стабільною ознакою служить зниження вмісту в крові попередника калікреїну [3, 6, 12, 18]. Зниження рівня прекалікреїну може бути як результатом активації системи з його ви-

трачанням при утворенні калікреїну, так із порушенням його синтезу ураженої печінкою. Основним інгібітором трипсину і трипсиноподібних протеїназ, що забезпечує 90% антитрипсичної активності сироватки крові, є α 1-антитрипсин (α 1-АТ або α 1-інгібітор протеїназ), синтез якого здійснюється печінкою в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів [11, 20, 21]. Спадковий дефіцит α 1-АТ призводить до розвитку хронічних захворювань печінки [3, 20]. Найбільш прийнятною гіпотезою механізму ураження печінки при недостатності α 1-АТ є нездатність органу запобігти цитолітичній дії протеаз різного походження (вірусних, бактеріальних, що утворюються з елементів запального інфільтрату). Під дією цих протеаз із уражених гепатоцитів звільняються нові ферменти, що підсилюють ураження печінки, таким чином виникає ланцюгова реакція [4, 11, 15]. При вірусних гепатитах виявлено істотне підвищення в крові рівня α 1-АТ, посилення функціональної активності α 1-МГ і С-1 інактиваторів, що має важливе значення в розвитку адаптаційних реакцій. При кількісній або функціональній недостатності інгібіторів протеїназ виявлено прогресуючий перебіг гепатиту, розвиток гострої печінкової недостатності [3, 6, 7].

Активация ККС є універсальною реакцією на пошкодження, в тому числі й структурної дезорганізації клітинних мембран внаслідок активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [14]. Продукт активації ККС, вазоактивний пептид брадикінін, є патогенетичним фактором розвитку багатьох захворювань, що викликають вазодилатацію, набряк, біль, порушення мікроциркуляції [2, 9, 15]. Активність ККС регулюється інгібіторами протеїназ, тому зниження активності основних інгібіторів призводить до неконтрольованої активації цієї системи [6, 8, 12]. Активация ККС може вказувати на несприятливий перебіг менінгококової інфекції та менінгококового менінгіту у дітей, інших бактеріальних і вірусних інфекцій, а також бронхіальної астми, алергічних реакцій [1, 4, 9]. У роботах з вивчення ККС у новонароджених здорових дітей, хворих із енцефалопатією, хронічним пієлонефритом, ожирінням, метаболічним си-

ндромом, цукровим діабетом 1 типу також зазначено, що підвищення активності ККС може бути маркером зниження адаптивних властивостей організму [1, 5, 7, 14, 15].

Роль калікреїн-кінінової системи в розвитку запалення. ККС відіграє важливу роль в розвитку імунного та неімунного запалення [3, 8, 20]. Відомо, що запалення – це основний механізм природного (природженого) імунітету, а також початковий та заключний етапи набутого імунітету [2, 5, 19]. У процесі запальної реакції прекалікреїн під дією фактора Хагемана (ФХ) відщеплює *a* фрагмент, перетворюючи калікреїн на протеазу [1, 8, 17]. Калікреїн різко посилює утворення ФХа з ФХ і одночасно діє на новий субстрат, так званий високомолекулярний білок. Цей білок під дією калікреїну відщеплює короткий пептид – брадикінін, що складається з 9 залишків амінокислот і є одним з головних медіаторів запалення [3, 7, 12]. Брадикінін діє на ендотелій судин, викликаючи "розмикання" країв клітин судинного ендотелію і відкриваючи тим самим шлях плазмі крові до вогнища запалення [6, 9, 13]. У розглянутому ланцюгу реакцій існує три каскадних посилення. Перше – при адсорбції ФХа на поверхні антигену та утворенні позитивного зворотного зв'язку ФХа, ФХ, ФХа + ФХб; друге – при утворенні калікреїну, ензиматично діючого на ФХ з утворенням ФХа, який, у свою чергу, веде до утворення калікреїну, і третє – при ферментативній дії калікреїну на попередник брадикініну [7, 10, 13]. Таким чином, "крапкова" початкова реакція на чужорідній поверхні породжує макроскопічні, видимі простим оком фізіологічні зміни у вогнищі запалення, що формується. Активованій ФХ індукує також систему згортання крові, що сприяє ізоляції вогнища запалення [2, 5, 12, 18]. ККС крові оцінюється як регуляторна ланка, яка функціонально спрямована на здійснення адаптації організму до мінливих умов внутрішнього і зовнішнього середовища. Залучення системи до патологічного процесу є обов'язковою і неспецифічною реакцією організму, що носить універсальний характер [4, 8, 9, 15].

Оцінка стану калікреїн-кінінової системи. Прогрес у вивченні функцій ККС

навіть після детального дослідження структури і ролі основних компонентів був надзвичайно ускладнений через нестабільність кінінів *in vivo*, сильної рухливості всієї системи і множинних взаємодій з іншими системами регуляції [2, 4, 5, 19, 20]. Серйозний прорив, який змінив це становище, стався на початку 80-х років, коли стало відомо про антагоністи брадикініну [2, 4]. Стан ККС зазвичай оцінюють за рівнем калікреїну, прекалікреїну, $\alpha 1$ -інгібітору протеїназ ($\alpha 1$ -ІП), $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) в плазмі крові, за допомогою хроматографічного методу [2, 5, 11, 12]. Для оцінки стану ККС крові визначають активність кініноутворюючого ферменту – калікреїну, вміст прекалікреїну, калікреїногенів, активність інгібіторів протеолітичних ферментів плазми крові: $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ АТ) і $\alpha 2$ -макроглобуліну, та вміст брадикініну імуноферментним методом. Брадикінін – дуже короткоживучий пептид, для якого референтний інтервал на даний час не встановлено. [5, 6, 13]

Генетичні аспекти калікреїн-кінінової системи. В останні роки ідентифіковано десятки поліморфних генів-кандидатів, які можуть відігравати ключову роль у таких процесах, як контроль клітинного циклу і запуск запрограмованої клітинної смерті, трансформація клітин і розвиток запалення. Їх поліморфізми можуть змінювати властивості закодованих білків, що в ряді випадків сприяє схильності носіїв цих генів до порушення рівноваги між нормальними фізіологічними і патологічними процесами [16-19]. Одним з найбільш відомих генів ККС є ген тканинного калікреїну *KLK1* (*Tissue kallikrein*, *KLK1*, 19q13.33, OMIM 147910) [18]. Тканинний калікреїн є сериною протеазою, що каталізує утворення кінінів, найбільш важливими з яких є калідин і брадикінін [20]. Поліморфізм R53H гена *KLK1* обумовлює різні варіанти тканинного калікреїну, що розрізняються структурно і функціонально – алель Н асоційований зі зниженою активністю ферменту [16]. У світовій літературі представлені результати досліджень асоціацій гена тканинного калікреїну та його функціонально значущих алельних

варіантів, що забезпечують найважливіші метаболічні процеси організму, з рядом патологій. Носійство алелі Н в позиції 53 гена в *KLK1* гомо- чи гетерозиготному стані досліджується як істотний компонент високого ризику розвитку ендотеліальної, артеріальної, гормональної, ниркової дисфункцій [17, 18]. У літературі існують дані про участь поліморфних варіантів тканинного калікреїну генодерматозів, що складно успадковуються, а на прикладі псоріазу про формування різних відповідей на фармакотерапію [21].

Таким чином наведені літературні дані свідчать про різноманітний і потужний спектр дії ККС в організмі як дорослих, так і дітей, а також про генетичну детермінанту багатьох адаптаційних процесів. Це робить перспективними подальші дослідження стану ККС при багатьох патологічних процесах, у тому числі у дітей із рекурентними респіраторними інфекціями, а також її вплив на стан імунної системи та окисного гомеостазу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сурувикина М.С. Калликреин-кининовая система крови и её активность при атеросклерозе сосудов мозга и сердца / М.С. Сурувикина // Клиническая геронтология. – 2004. – №12. – С. 27-37.
2. Жилкова Н.Н. Активность калликреин-кининовой системы у больных железодефицитной анемией / Н.Н. Жилкова // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – №2. – С. 56-61.
3. Магомедова М.П. Калликреин-кининовая система при патологических состояниях у детей / М.П. Магомедова, Н.А. Коровина // Педиатрия. – 1995. – №3. – С. 102-106.
4. Гомазков О.А. Типы реагирования калликреин-кининовой системы крови при различных функциональных и патологических состояниях / О.А. Гомазков, Н.В., Комиссаров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1982. – №1. – С. 70-76.
5. Дзгоева М.Г. Функциональная активность калликреин-кининовой системы крови при нарушениях системной гемодинамики у детей / М.Г. Дзгоева, К.М. Дзилихова, З.Г. Дзгоева // Педиатрия. – 2008. – Том 87. – №2. – С. 18-21.
6. Яровая Г.А. Контактная система. Новые представления о механизмах активации и биорегулирующих функций (обзор) / Г.А. Яровая // Биохимия. – 2002 – 67 (1). – С. 16-29.
7. Кондратьева Е.И. Активность калликреин-кининовой системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях / Е.И. Кондратьева, Т.Е. Тропова, С.А. Суханова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №4 (2). – С. 36-41.
8. Медведев М.А. Кинины и сердечно-сосудистая система / М.А. Медведев, В.И. Киселев, А.Л. Панченко [и др.]. Новосибирск. Наука. –1992. – С. 190
9. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике / К.Н. Веремеенко // Врачебное дело. –1994. – №31. – С. 8-13.
10. Князева Л.И. Особенности вегетативной регуляции сердечнососудистой системы при первичной артериальной гипотензии. Человек и его здоровье / Л.И. Князева // М. – 2000 вып. 3. – С. 230-231.
11. Нартикова В.Ф. Унифицированный метод определения $\alpha 1$ -антитрипсина и $\alpha 2$ -макроглобулина в плазме (сыворотке) крови / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – 24 (4). – С. 494-499.

12. Пасхина Т.С., Якубовская Р.И., Баженова Г.Е. Модифицированный хроматографический метод определения калликреина и прекалликреина в плазме (сыворотке) крови человека / Т.С. Пасхина, Р.И. Якубовская, Г.Е. Баженова // Методические рекомендации. М., 1984.
13. Удут В.В. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей / В.В. Удут, Г.Т. Каиров, А.Б. Карпов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №5. – С. 9-10.
14. Кузник Б. И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю. А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2005. – №2 (22). – С. 3-16.
15. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) / Г.А. Яровая // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 1. – С. 20-38.
16. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предродительной медицины [Текст] / Под ред. В. С. Баранова. – СПб. : Н-Л, 2009. – 528 с.
17. Azizi M. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallikrein activity in humans. / M. Azizi, P.

Boutouyrie, A. Bissery, [et.al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – № 115. – P. 780-787.

18. Slim, R. Loss-of-function polymorphism of the human kallikrein gene with reduced urinary kallikrein activity. / R. Slim, F.Torremocha, T. Moreau, [et.al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – № 13. – P. 968-976.

19. Lundwall A. A comprehensive nomenclature for serine proteases with homology to tissue kallikreins / A. Lundwall, V.Band, M. Blaber [et.al.] // Biol. Chem. – 2006. – № 387. – P. 637-641.

20. Merkulov S. Deletion of murine kininogen gene 1 (mKng1) causes loss of plasma kininogen and delays thrombosis / S.Merkulov, W.-M. Zhang, A. A. Komar [et.al.] // Blood – 2008. – № 111. – P. 1274-1281.

21. Komatsu N. Aberrant human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of patients with psoriasis: dependence on phenotype, severity and therapy / N. Komatsu, K. Saijoh, C. Kuk [et.al.] // Brit. Journ. of Dermat. – 2007. – № 156. P. 875-883.

Левчин А.М. КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВАЯ СИСТЕМА – УНИВЕРСАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ БИОХИМИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА

Резюме. Одной из ключевых протеолитических систем организма является калликреин-кининовая система (ККС), участвующая в регуляции активности каскадных протеолитических систем плазмы крови, обеспечивающих процессы адаптации и защиты организма. ККС тканей контролирует различные стадии морфогенеза клеток некоторых тканей, реакции иммунного ответа, развитие воспаления, шока различной этиологии, тромбозов, геморрагий, злокачественных новообразований и других патологических состояний. Изучение генетических аспектов ККС открывает возможности выявления предрасположенности к заболеванию до клинических проявлений, предоставляя возможность первичной профилактики, а в случае возникновения болезни объясняет патогенетические механизмы, что необходимо для проведения адекватной терапии и вторичной профилактики.

Ключевые слова: калликреин-кининовая система, перекисное окисление липидов, ген тканевого калликреина

Levchin A.M. KALLIKREIN-KININ SYSTEM – UNIVERSAL COMPONENT OF BIOCHEMICAL HOMEOSTASIS

Summary. One of the key proteolytic systems of the body is the kallikrein - kinin system (KKS), involved in the regulation of proteolytic cascade systems of blood plasma, ensuring the processes of adaptation and defense. CCR controls the various stages of tissue morphogenesis, the cells of certain tissues, the reaction of immune response, the development of inflammation, shock of various etiologies, thrombosis, hemorrhage, cancer and other pathological conditions. Study of genetic aspects of CCF provides opportunities to identify predisposition to the disease before clinical manifestation, enabling primary prevention, and in case of illness, explains the pathogenetic mechanisms which provide for adequate treatment and secondary prevention.

Keywords: kallikrein-kinin system, lipid peroxidation, tissue kallikrein gene

Рецензент: проф. Третьяквич З.М.