УДК 616.127—005.8—092.9:612.128

Л. М. Гуніна

КІНІНОУТВОРЮВАЛЬНІ ФЕРМЕНТИ І КІНІНОГЕН КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА У СОБАК

Наростаючий інтерес дослідників до вивчення калікреїн-кінінової системи визначається важливою роллю цих сполук у гуморальній регуляції гомеостазу організму. Найчіткіше проявляється вазоактивна спрямованість дії кінінів, які мають властивість знижувати артеріальний тиск, підвищувати проникність судинної стінки, збільшувати хвилинний об'єм крові і, отже, безпосередньо брати участь у регуляції системного і регіонального кровообігу [9, 16, 20, 25, 26].

Інтенсивне вивчення кінінів крові дозволило виявити істотні зрушення окремих ланок цієї системи при найрізноманітніших захворюваннях серця і судин — гіпертонічної хвороби, атеросклерозі, ішемічній хворобі серця тощо [1, 5, 6, 13, 15, 17, 24].

Все це дало підставу розглядати зміни кінінів з точки зору їх участі в патогенезі цих захворювань, зокрема, в механізмі розвитку інфаркту міокарда та його ускладнень [3, 4, 7, 22, 23, 27].

Як відомо, в фізіологічних умовах зберігається постійний вміст кінінів у крові, незважаючи на надзвичайно короткий період їх напіврозпаду. Ця динамічна рівновага підтримується за участю складних ферментних систем, що здійснюють синтез і розпад кінінів. Залежно від їх активності настає підвищення або зниження вмісту вільних кінінів у циркуляції. Природно, без вивчення комплексу цих факторів, що визначають вміст окремих компонентів калікреїн-кінінової системи, неможливо зрозуміти механізм зрушень, що виникають.

Ми вивчали активність кініноутворювальних ферментів та вміст брадикініногену крові в динаміці розвитку експериментального інфаркту міокарда.

Методика досліджень

Досліди проведені на 30 собаках, у яких високою перев'язкою низхідної гілки лівої коронарної артерії відтворювали крупноосередковий інфаркт міокарда. У венозній крові через 1 і 3 *год*, 1, 2, 5 і 10 діб після операції досліджували: а) вміст кініногену біологічним методом [19] в модифікації [10], принцип якого грунтується на вивільненні трипсином з неактивного попередника брадикініну, кількість якого визначали на ізольованому розі матки щура; б) активність калікреїну та його попередника — калікреїногену — спектрофотометричним методом [11] після попереднього очищення на ДЕАЕ-сефадексі А-50; в) загальну БАЕЕ-естеразну активність крові, тобто здатність її гідролізувати синтетичний субстрат бензоїл-L-аргінінетиловий ефір — спектрофотометричним методом [28].

Контролем служили 16 здорових і 5 тварин з торакотомією без наступної перев'язки коронарної артерії.

Результати досліджень

При дослідженні компонентів калікреїн-кінінової системи у собак з торакотомією без перев'язки коронарної судини не було виявлено істотних відмінностей щодо контролю (див. таблицю).

Визначення показали
ної артерії концентрація
норми, а через 3 *год* спост
дикініну — 1,84 *мкг/мл*, щ
другої доби вміст кініноге
не відновлювався до норм
карда і становив у цей п
відновлювався до десятог

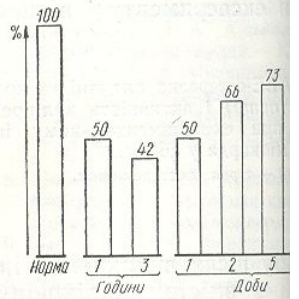

Рис. 1. Вміст брадикініноген
динаміці розвитку експериме
інфаркту міокарда у собак
контролю, прийнятого за
По горизонталі — строк спостер

Вміст брадикініноге
ції кінінової системи кро
передником брадикініну
накопичення вільних кін
надходження брадикініну
ментів кініноутворення,
новити.

Як показали одержа
артерії вміст калікреїног
вдвоє щодо норми, тоді
ження зросла у шість і в
гену дещо збільшився, ал
віть через п'ять діб, досяг

Деякі компоненти калікреї

Строк спостереження	Статистичні показники	К
Норма	$M \pm m$	3
Торакотомія		
1 *год*	$M \pm m$	3
	p	
3 *год*	$M \pm m$	3
	p	
1 доба	$M \pm m$	3
	p	

Визначення показали, що вже через 1 *год* після лігування коронарної артерії концентрація кініногену крові знижувалась у два рази щодо норми, а через 3 *год* спостерігався мінімальний рівень попередника брадикініну — 1,84 *мкг/мл*, що становило 42% контролю. Протягом першої-другої доби вміст кініногену поступово збільшувався до 2,86 *мкг/мл*, але не відновлювався до норми навіть на п'яту добу розвитку інфаркту міокарда і становив у цей період 72% норми. Вихідний рівень кініногену відновлювався до десятого дня після операції (рис. 1).

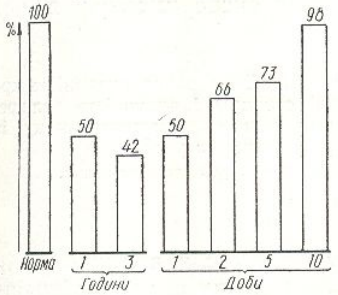

Рис. 1. Вміст брадикініногену крові в динаміці розвитку експериментального інфаркту міокарда у собак (у % до контролю, прийнятого за 100).
По горизонталі — строк спостереження.

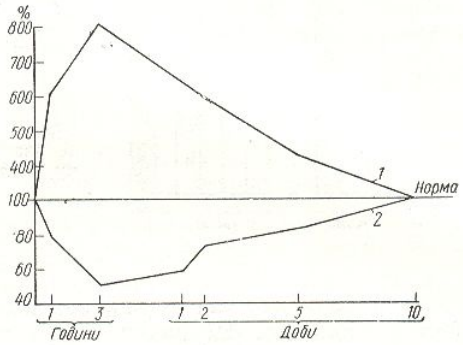

Рис. 2. Вміст калікреїногену (*2*) і калікреїну (*1*) крові при експериментальному інфаркті міокарда у собак.
По горизонталі — строк спостереження.

Вміст брадикініногену є інтегральним показником ступеня активації кінінової системи крові, оскільки цей компонент є безпосереднім попередником брадикініну і, отже, за його зменшенням можна судити про накопичення вільних кінінів у кров'яному руслі. Посилене утворення і надходження брадикініну в кров, очевидно, пов'язано з активацією ферментів кініноутворення, кількісні зміни яких ми й намагалися встановити.

Як показали одержані нами дані, вже через 1 *год* після лігування артерії вміст калікреїногену знизився на 21%, а через 3 год зменшився вдвоє щодо норми, тоді як активність кініногенезу в ці строки дослідження зросла у шість і вісім разів відповідно. Згодом вміст калікреїногену дещо збільшився, але не відновлювався до контрольних значень навіть через п'ять діб, досягаючи в цей час 89% норми.

Деякі компоненти калікреїн-кінінової системи собак у нормі і при торакотомії

Строк спостереження	Статистичні показники	Калікреїноген *мКОд/мл*	Калікреїн *мКОд/мл*	Кініноген *мкг/мл*	Загальна БАЕЕ—естераза *мЕОд/мл*
Норма	$M \pm m$	384,3±20,7	18,1±5,8	4,34±0,17	280,7±27,9
Торакотомія					
1 *год*	$M \pm m$	327,2±8,8	45,2±6,4	3,68±0,11	305,4±13.0
	p	<0,01	<0,01	<0,05	>0,01
3 *год*	$M \pm m$	368,2±19,5	17,7±1,9	4,24±0,10	308,8±13,0
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
1 доба	$M \pm m$	376,8±12,9	18,5±3,7	4,32±0,16	278,8±16,3
	p	>0,01	>0,01	>0,01	>0,01

Підвищена активність калікреїну спостерігалась протягом усього експерименту, лише незначно знижуючись на п'яту добу (430% норми) і нормалізуючись лише до десятого дня (рис. 2).

Відображенням активності всіх трипсиноподібних протеїназ, до числа яких належить і калікреїн, є загальна БАЕЕ-естеразна активність сироватки крові. Одержані дані показали підвищення рівня її через 1 *год* після операції на 22%, а найбільш значне підвищення — через 3 *год*—133% норми. Цей показник залишався на більш високому, ніж у нормі рівні в наступні п'ять днів експерименту і віднов-

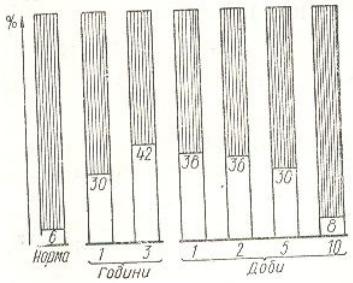

Рис. 3. Загальна БАЕЕ-естеразна активність крові (заштриховані стовпці) і активність калікреїну (білі стовпці) при експериментальному інфаркті міокарда у собак.
По горизонталі — строк спостереження.

лювався до контрольних значень на десяту добу після виникнення інфаркту міокарда. Ці зміни добре корелювали з вмістом калікреїну. Якщо в нормальних умовах калікреїн становить, за нашими даними, 6% від загальної БАЕЕ-естерази, то після розвитку інфаркту міокарда внесок калікреїну в естеразну активність сироватки крові зростав до 30—40% (рис. 3).

Обговорення результатів досліджень

Одержані нами дані показали, що при експериментальному інфаркті міокарда спостерігається значне зменшення вмісту в крові неактивного попередника брадикініну — кініногену, що вказує на накопичення вільних кінінів у судинному руслі. Очевидно, найважливішою причиною посиленого надходження кінінів у циркуляцію є різка активація кініноутворювальних ферментів, яка, за нашими даними, спостерігається через короткий час після розвитку інфаркту міокарда (1—3 *год*). Аналогічні результати одержані й іншими дослідниками [4, 12].

Механізм наростання каталітичних властивостей кініноутворювальних ферментів складний і, очевидно, включає участь не одного, а кількох факторів. Насамперед, істотний вплив спричиняє активація компонентів системи зсідання крові, зокрема, фактора Хагемана — природного активатора калікреїн-кінінової системи у фізіологічних умовах. Певне значення надається зрушенню pH середовища з наступною активацією тканинних і плазменних протеаз [8, 18, 21, 22], а також збільшенню вмісту катехоламінів у крові, що розглядається багатьма авторами як ланка, що «запускає» кінінову систему при інфаркті міокарда [2, 7, 12, 22].

Надзвичайно швидка відповідь кінінової системи на ураження серцевого м'яза, інтенсивне утворення і надходження в судинне русло надлишку кінінів з високим вазоактивним ефектом — все це дозволяє розглядати зрушення калікреїн-кінінової системи при інфаркті міокарда як одну з найважливіших ланок розвитку і перебігу цього захворювання [14].

1. *Визир А. Д., Капиносова* ...ницаемость у больных кор... 2, 9—11.
2. *Голиков А. П., Бобков А.* ...симпатико-адреналовой сис... 1976, 2, 74—77.
3. *Голиков А. П., Ивлева В.* ...намических изменениях пр... 2, 26—29.
4. *Гомазков О. А., Большаков* ...активности калликреин-кин... менте.— Кардиология, 1972,
5. *Дзизинский А. А., Куимов* ...ческой болезни сердца.— Ка...
6. *Куимов А. Д.* Кининовая ...лезни сердца. Автореф. дис...
7. *Малая Л. Т., Береклиева* ...назы при инфаркте миока... 3, 30—40.
8. *Мовшович Б. Л., Карпова* ...глобулина и состояние сис... ишемической болезни сердц...
9. *Пасхина Т. С.* Биохимиче... В кн.: Молекулярные основ...
10. *Пасхина Т. С., Егорова Т.* ...из сыворотки крови кролик...
11. *Пасхина Т. С., Кринская А* ...калликреина в сыворотке ... логических состояниях. Воп...
12. *Стукалова Т. И., Лазарева* ...системы при эксперимента... техоламинов.— Вопр. мед. х...
13. *Чернова Н. А.* Некоторые ...гипертонических состояниях...
14. *Чернух А. М., Гомазков О.* ...кининовой системы в орга...
15. *Шхвацабая И. К.* Патоген... ческой болезни в свете новы...
16. *Armstrong D., Jepson J. B.* ...in human inflammatory e...
17. *Burch G. E., De-Pasquale N.* ...stomoses.— Circul. Research...
18. *Caciagli F., Amato G., Bert* ...kinin action on smooth mu...
19. *Diniz C. R., Carvalho I. F.* ...several conditions.— Ann. N...
20. *Haddy F. I., Grega G. I.* Ef... tration in the dog forelimb...
21. *Hoffstein S., Gennaro D. E.* ...enzyme activity in normal ... 79, 2, 193—206.
22. *Kimura E., Hashimoto K.,* ... in coronary sinus blood aft... Heart. J., 1973, 85, 5, 635—6...
23. *Kolber-Postepska B.* Измен... миокарда.— Cor et vasa, 19...
24. *Lukjan H., Bielawic H., Kie* ...of the blood in arterioscleros...
25. *Montaque D., Rosas R., Boh* ...Science, 1963, 141, 49—50.
26. *Schachter M.* Kallikreins and...
27. *Sicuteri F., Franci G.* Some... nins.— In: Hypotensive Pep...
28. *Trautschold I., Werle E.* Sp... tivators. Hoope—Seyler's.—

Київський інститут
клінічної медицини

Література

1. *Визир А. Д., Капиносова А. А., Городецкий А. Л.* Брадикинин и сосудистая проницаемость у больных коронарным атеросклерозом.— Здравоохр. Белоруссии, 1973, 2, 9—11.
2. *Голиков А. П., Бобков А. И., Ивлева В. И.* Некоторые показатели кининовой и симпатико-адреналовой систем у больных инфарктом миокарда.— Кардиология, 1976, 2, 74—77.
3. *Голиков А. П., Ивлева В. И., Майоров Н. И.* Роль кининовой системы в гемодинамических изменениях при остром инфаркте миокарда.— Кровообращение, 1974, 2, 26—29.
4. *Гомазков О. А., Большакова Л. В., Шимкович М. В., Комиссарова Н. В.* Изменения активности калликреин-кининовой системы при острой ишемии миокарда в эксперименте.— Кардиология, 1972, 4, 22—28.
5. *Дзизинский А. А., Куимов А. Д.* Активность кининовой системы крови при ишемической болезни сердца.— Кардиология, 1971, 6, 18—22.
6. *Куимов А. Д.* Кининовая система крови в патогенезе и клинике ишемической болезни сердца. Автореф. дис., Новосибирск, 1971.
7. *Малая Л. Т., Береклиева С. Ч., Лазарева С. А.* Активность кининогеназы и кининазы при инфаркте миокарда и кардиогенном шоке.— Вестник АМН СССР, 1973, 3, 30—40.
8. *Мевшович Б. Л., Карпова Л. П.* Динамика содержания сывороточного α_2-макроглобулина и состояние системы «трипсин-ингибитор трипсина» при разных формах ишемической болезни сердца.— Кардиология, 1975, 2, 133—135.
9. *Пасхина Т. С.* Биохимические основы патологии сердечно-сосудистой системы.— В кн.: Молекулярные основы патологии, М., «Медицина», 1966, 123—174.
10. *Пасхина Т. С., Егорова Т. П.* Очистка и свойства кининогена (брадикининогена) из сыворотки крови кролика.— Биохимия, 1966, 31, 3, 468—475.
11. *Пасхина Т. С., Кринская А. В.* Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при различных патологических состояниях. Вопр. мед. химии, 1974, 6, 660—662.
12. *Стукалова Т. И., Лазарева С. А., Терновая П. А.* Активность калликреин-кининовой системы при экспериментальном инфаркте миокарда у собак и влияние на нее катехоламинов.— Вопр. мед. химии, 1975, 1, 88—91.
13. *Чернова Н. А.* Некоторые компоненты кининовой системы крови и почек при гипертонических состояниях. Автореф. дис., М., 1971.
14. *Чернух А. М., Гомазков О. А.* О регуляторной и патогенетической роли калликреин-кининовой системы в организме.— Пат. физиол. и экспер. терапия, 1976, 1, 5—16.
15. *Шхвацабая И. К.* Патогенетические механизмы и особенности течения гипертонической болезни в свете новых данных. — Кардиология, 1974, 12, 22—32.
16. *Armstrong D., Jepson J. B., Keele C. A., Stewarth J. W.* Pain producing substance in human inflammatory exudates and plasma.— J. Physiol., 1957, 135, 350—354.
17. *Burch G. E., De-Pasquale N. B.* Bradikinin, digital blood flow and arteriovenosus anastomoses.— Circul. Research., 1962, 10, 1, 105—115.
18. *Caciagli F., Amato G., Bertalli A.* Substances released by trypsin potentiating bradykinin action on smooth muscle.— Pharm. Res. Communs., 1974, 6, 3, 319—328.
19. *Diniz C. R., Carvalho I. F.* A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 104, 2, 77—89.
20. *Haddy F. I., Grega G. I.* Effect of bradykinin on skin lymph flow and protein concentration in the dog forelimb.— Acta physiol. latinoamer., 1974, 24, 5, 469—475.
21. *Hoffstein S., Gennaro D. E., Weisman G. et al.* Cytochemical localisation of lysosomal enzyme activity in normal and ischemic dog myocardium.— Amer. J. Phathol., 1975, 79, 2, 193—206.
22. *Kimura E., Hashimoto K., Fukuwara S., Hayakawa H.* Chages in bradykinin — level in coronary sinus blood after the experimental occlusion of a coronary artery.— Am. Heart. J., 1973, 85, 5, 635—647.
23. *Kolber-Postepska B.* Изменения кининовой системы плазмы у больных инфарктом миокарда.— Cor et vasa, 1975, 17, 3, 169—176.
24. *Lukjan H., Bielawic H., Kiernowska B., Korfel B.* Kininogenase and kininase activity of the blood in arteriosclerosis.— Atherosclerosis, 1972, 16, 1, 61—66.
25. *Montaque D., Rosas R., Bohr D. F.* Bradykinin: vascular relaxant, cardiac stimulant.— Science, 1963, 141, 49—50.
26. *Schachter M.* Kallikreins and kinins.— Physiol. Rev., 1969, 49, 3, 509—547.
27. *Sicuteri F., Franci G.* Some physiological and pathological roles of kininogen and kinins.— In: Hypotensive Peptides, N. Y., 1966, 522.
28. *Trautschold I., Werle E.* Spectrophotometric determination of kallikrein and its inactivators. Hoope—Seyler's.— Z. Physiol. Chemie, 1961, 325, 6, 48—59.

Київський інститут
клінічної медицини

Надійшла до редакції
30.VI 1976 р.

L. M. Gunina

KININ-FORMING ENZYMES AND KININOGEN OF BLOOD UNDER EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION IN DOGS

Summary

In experiments on 30 dogs the kinin-forming enzymes and kininogen in blood were studied 1, 3 h; 1, 2, 5 and 10 days after reproduction of the experimental myocardial infarction. There is found a sharp activation of kallikrein, increase in the total esterase activity of blood and decrease in the kininogen content, that evidences for accumulation of free bradykinin in the vascular bed. Such factors as activation of the coagulating system, tissue and plasma proteases as well as release of catecholamines that is observed with myocardial infarction may be significant in the mechanism of kinin-formation increase.

Institute of Clinical Medicine, Kiev

УДК 616.611—002—092—07:616.151.5

Г. О.

УЧАСТЬ ЕРИТРОЦ ТА ФІБР

Численні дослідженн патологічних станах, ви років, в основному були торів зсідання у плазмі факторів. Роль еритроц переважно, в умовах екс них станах, що супровод Лише деякі праці присв еритроцитів при різних тальні дані, одержані п наявність в еритроцитах пластиноутворення (ерит пластин за термінологіє антигепаринова активніст I і II, факторів протром на ретракцію, еластичніс антитромбінів, активато Активність цих еритроц тьох патологічних стана має важливе патогенети тів у процесі коагуляції все, мати чітке уявленн фізіологічних умов.

Ми досліджували участь здорових осіб. При цьому м частіше застосовують в коагул ринолізу в плазмі. Тому одер ні коагулюючих властивостей час рекальцифікації [24], спо протромбіновий час та активн концентрацію фібриногену та [17] визначали активність пл ції плазміногену. Крім того, р обчисленням п'яти показників. 0,9% розчину хлориду натрію також 0,1 *мл* гемолізату, розв оскільки в такому виді він, за жання гемолізату еритроцитів вання відмитих фізіологічним р

Результати дослідження о