

Саратов, 2005. - 242 с.

4. Сунцов В.Г. Стomatологическая профилактика у детей / В.Г. Сунцов, В.К.Леонтьев, В.А.Дистель, В.Д. Вагнер. - М.: Мед. книга, 2001. - 344 с.

5. Malkolm R. Epidemiology of oral diseases/ R. Malkolm. - Geneva, 2004. - 116 p.

6. Rihs L.B. Dental caries in population in Brazil / L.B. Rihs, D.D. Silva, M.L. Sousa // J Appl Oral Sci. – 2009. - V. 17, № 1. - P. 8-12.

**РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ІНТЕНСИВНІСТЬ  
КАРІЕСУ ЗУБІВ У ПІДЛІТКІВ ІЗ  
ЗУБОЧЕЛЮСТНИМИ АНОМАЛІЯМИ**

**Панахов Н.А.**

Були обстежені 4281 підліток із зубочелюстними аномаліями у віці 12-17 років, що народилися і проживають в різних регіонах Азербайджану. З 4281 підлітка у 3793 (88,60±1,3%) виявили каріес і його ускладнення. Своєчасне виявлення і проведення санації порожнини рота може сприяти зниженню частоти стоматологічних захворювань і запобігти появі патологічних процесів і деформацій в зубочелюстній системі.

**Ключові слова:** зубочелюстні аномалії, каріес, санація порожнини рота, підліток.

Стаття надійшла 13.08.2011 р.

**SPREAD AND INTENSITY OF TEETH CARIES IN  
ADOLESCENTS WITH MAXILLARY  
ANOMALIES**

**Panahov N.A.**

4281 adolescent with maxillary anomalies at the age of 12-17 years born and living in various regions of Azerbaijan have been examined. From 4281 adolescents in 3793 (88,60±1,3 %) have revealed caries and its complications. Timely detection and conduction of sanitation of an oral cavity can promote decrease in frequency of stomatologic diseases and prevent occurrence of pathological processes and deformations in maxillary system.

**Keywords:** maxillary anomalies, caries, oral cavity sanitation, adolescent.

УДК 616.12-088.331.1+616.61-036.12]-092:547.964

**Г.М. Самохіла, И.М. Голыш, А.А. Песен  
Г. Дистель, Ірина Ів. А. Малой АМІ України, Львів, Львів**

**КАЛЬПАИНЫ В СИСТЕМЕ ПРОТЕИНАЗА-ИНГИБИТОР ПРОТЕИНАЗ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

*Работа выполнена в рамках НИР 0109U001126 “Выявить особенности развития атеросклероза у больных с хроническим гломеруло- и нефронитом с учетом функционально-морфологических факторов дисфункции эндотелия и разработать методы их лечения и профилактики осложнений”.*

При гипертонической болезни II стадии (ГБ II) в сыворотке крови наблюдали повышение активности нетрипсиноподобных протеиназ (НТПП), снижение кальпаинов, менее  $\alpha$ -2-макроглобулина ( $\alpha$ -2-МГ), что связано с развитием вазоконстрикции и ускорением апоптоза. При ГБ III указанные изменения менее выражены, что может свидетельствовать об истощении системы протеиназа-ингибитор протеиназ. В моче пациентов с ГБ отмечено повышение активности протеиназ, НТПП, кальпаинов и  $\alpha$ -2-МГ, что указывает на патогенетические изменения в тканях почек и развитие хронической болезни почек (ХБП). При ХБП отмечена активация протеиназ,  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ в сыворотке крови, кальпаинов в сыворотке крови и моче, что указывает на интенсивность протеолиза и развитие структурных и функциональных нарушений в почках.

**Ключевые слова:** протеиназы, кальпаины, нетрипсиноподобные протеиназы,  $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ,  $\alpha$ -2-макроглобулин, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек.

В течение последних десятилетий получено множество данных о патогенезе артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП). Тем не менее, в силу сложности и неполной изученности механизмов регуляции артериального давления (АД), дисфункции почек, возникают трудности понимания их взаимоотношений [3, 12]. Сложность определения клиничко-патогенетического механизма АГ у конкретного больного вследствие часто встречающихся сочетаний, в том числе с болезнью почек, оправдывают работы по изучению характерных для гипертонической болезни (ГБ) биохимических сдвигов в эволюции ХБП и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [19]. С целью систематизации указанных взаимоотношений выделяют традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), атеросклероза, повреждения почек, среди которых рассматривают АГ, диабет, дислипидемию, избыточную массу тела, курение, пожилой возраст, пол, наследственность, и нетрадиционные факторы риска, которые включают протеинурию, воспаление, оксидативный стресс (ОКСР), нарушение обмена электролитов, метаболизма  $Ca^{2+}$  и др. [22]. Особый интерес вызывает развитие почечной гипертензии, ишемии почки, что является следствием

атеросклероза почечных артерий. При этом может обнаруживаться умеренная протеинурия и небольшие изменения осадка мочи, но функция почек обычно остается удовлетворительной.

Среди механизмов прогрессирования ХБП рассматривают гиперреактивность симпатичной нервной системы [12]. Патогенетические последствия долгосрочной гиперреактивности также связаны с АГ, вазоконстрикцией, следовательно – с активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), участием протеиназ, таких как нетрипсиноподобная протеиназа (НТПП) - химаза, тонин и др. [18]. Активация РАС в стенках артерий способствует развитию атеросклероза при ГБ [22]. При этом ангиотензин II (АII) может ускорять развитие атеросклероза путем активации ядерного фактора  $\kappa$ B, молекул адгезии, трансформирующего фактора роста-SS, эндотелина-1. Одним из факторов прогрессирования ССЗ, в том числе при ХБП, является развитие кальцификации сосудов [6, 11]. Роль кальций-зависимых протеиназ – кальпаинов в развитии ССЗ, ХБП остается мало изученной. Регуляция активности протеиназ в организме осуществляется их ингибиторами, среди которых особо важную роль играют  $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ ( $\alpha$ -1-ИП) и  $\alpha$ -2-макроглобулин ( $\alpha$ -2-МГ) [9]. Роль указанных ингибиторов при ГБ на фоне умеренной протеинурии, практически при сохраненной функции почек четко не определена.

Для диагностики нарушений функции почек у пациентов с ССЗ или при наличии их факторов риска используют биохимическое исследование разовой порции мочи, определение соотношения альбумин/креатинин [19]. При отсутствии микроальбуминурии (МАУ) определение начальных проявлений повреждений почек у пациентов с ССЗ в клинических условиях практически не является возможным. Наблюдаемые при этом наращивание частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и кардиоваскулярной смертности, делают актуальным поиск диагностических критериев оценки начальных проявлений повреждений почек при сохраненной их функции.

**Целью** работы было изучение активности кальпаинов и ферментов образования вазоконстрикторного пептида АII в системе протеиназа-ингибитор протеиназ при ГБ и ХБП.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 76 больных, с ГБ II (n=28) и ГБ III (n=24) без проявлений протеинурии и ХБП I стадии (n=24), уровень протеинурии у которых не превышал 1 г/сут. Группа больных с ХБП была представлена больными хроническим гломерулонефритом (ХГН) (n=10) и хроническим пиелонефритом (n=14). Для установления стадии ГБ применяли классификацию, базирующуюся на степени поражения органов-мишеней, принятой согласно приказа МОЗ Украины № 206 от 30.12.1992 г. Диагностировали ХБП согласно классификации, разработанной II национальным съездом нефрологов Украины, стадию заболевания определяли с учетом показателей функции почек, СКФ по формуле Кокрофта. Контрольная группа - 17 здоровых лиц.

В суточной моче определяли уровень экскреции альбумина иммуноферментным методом с использованием стандартизованных тест-систем производства «Альбумин – ИФА» (Украина). Об отсутствии МАУ свидетельствовали, если уровень экскреции альбумина менее, чем 30-300 мг/сутки или менее, чем 20-200 мкг/мин. У больных с отсутствием МАУ исследовали общую активность нейтральных протеиназ, НТПП, кальпаинов, трипсинингибиторную активность (ТИА)  $\alpha$ -1-ИП и активность  $\alpha$ -2-МГ в сыворотке крови и моче до лечения с использованием высокочувствительного ферментативного метода [13]. Принцип метода основан на использовании для проведения протеолитической реакции иммобилизованного на поверхности полистироловых плашек маркерного фермента пероксидазы хрена, предварительно конъюгированного с субстратом белковой природы.

Для определения активности протеиназ, НТПП, кальпаинов, ТИА  $\alpha$ -1-ИП в качестве субстрата использовали альбумин сыворотки быка (БСА), для определения  $\alpha$ -2-МГ - протаминсульфат.

Определение активности НТПП основано на угнетении перед проведением протеолитической реакции трипсиноподобных ферментов, таких как трипсин, плазмин, сывороточный калликреин, с использованием соевого ингибитора трипсина (СИТ) в концентрации 0,01 мкг/мл.

Для определения активности кальпаинов проводили протеолитическую реакцию следующим образом: исследуемые образцы вносили в лунки полистироловой плашки с иммобилизованным комплексом пероксидазы хрена и БСА в дубликаты, потом к одному добавляли  $\text{CaCl}_2$  и цистеин с получением конечной концентрации 5 мМ, к другому этилендиаминтетраацетат с получением конечной концентрации 10 мМ.

Для определения активности  $\alpha$ -2-МГ после проведения реакции образования комплекса протеиназа-ингибитор протеиназ к реакционной смеси добавляли 1:1 по объему СИТ (150 мкг/мл) и инкубировали 5 мин при 37 °С для связывания свободных протеиназ. Уровень  $\alpha$ -2-МГ в образцах рассчитывали по остаточной активности трипсина, связанного с  $\alpha$ -2-МГ. Оценку указанных показателей проводили в микроэквивалентах задействованных химических связей в мин [5]. В нашем случае 1 мкЭкв. соответствует активности 1 мг/л трипсина в 1 мин.

В исследовании использовали СИТ производства «Reanal» (Венгрия), пероксидазу хрена фирмы «ICN» (США), трипсин фирмы Spofa (Чехия), БСА, протаминсульфат, полистироловые плашки (Россия), остальные реактивы - отечественного производства марки «Ч.Д.А.» и фотометр-анализатор иммуноферментный Humanreader №2106-1709 фирмы “Human” (Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили методом Стьюдента-Фишера с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В сыворотке крови больных ГБ II отмечен более существенный характер изменений по сравнению с ГБ III, что проявляется в достоверном повышении

активности НТПП и снижении активности кальпаинов (Таблица). Наличие малозначимых изменений при ГБ III может свидетельствовать об истощении системы протеиназа-ингибитор протеиназ на фоне прогрессирования патологического процесса. Выявлено, что указанные изменения активности НТПП и кальпаинов наблюдаются на фоне снижения уровня  $\alpha$ -2-МГ. При этом активность протеиназ и  $\alpha$ -1-ИП у данных обследованных группах практически не изменялась. Последнее является отличительным фактом, характеризующим данную группу больных, т.к. исследования системы протеиназа-ингибитор протеиназ у больных ГБ с ИБС, проводимые ранее [15, 18] показали вариабельность активности  $\alpha$ -1-ИП. При этом диапазон его контрольных значений был  $(122,75 \pm 1,36)$  мкЭкв./мин [15], что меньше такового в нашем исследовании. Следовательно, отсутствие изменений в сравнении с контролем в данном случае не связано с увеличением уровня контрольного диапазона, а обусловлено, скорее всего, меньшим влиянием стресс-факторов, т.к.  $\alpha$ -1-ИП способен связываться со стресс-белками, что приводит к снижению его ТИА [14]. Следует отметить, что активность НТПП обусловлена участием химазы, тонина, деятельность которых способствует высвобождению АП в тканях и приводит к развитию и/или прогрессированию ГБ. При этом вазоконстрикторным изменениям способствует и снижение активности  $\alpha$ -2-МГ - существенного ингибитора химазы и тонина [9]. У пациентов с ГБ III характер повышения НТПП менее выражен, но на фоне дальнейшего снижения уровня  $\alpha$ -2-МГ эти изменения могут способствовать прогрессированию патологического процесса.

Снижение активности кальпаинов в сыворотке крови при ГБ может быть связано с проявлением их функций, заключающихся в расщеплении белков цитоскелета, ядерного матрикса, некоторых факторов транскрипции, др. Известно, что m-кальпаин способен активировать эффекторную каспазу 3 [23]. Снижение уровня кальпаинов в сыворотке крови может быть обусловлено их расходом в тканях и/или соответствующим уменьшением их активности в клетках, что является показателем ускорения апоптоза.

Таблица

**Активность кальпаинов в системе протеиназа-ингибитор протеиназ при гипертонической болезни и хронической болезни почек**

| Исследуемые группы          | Активность протеиназ | Активность НТПП   | Активность кальпаинов | Активность $\alpha$ -1-ИП | Активность $\alpha$ -2-МГ |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Сыворотка крови, мкЭкв./мин |                      |                   |                       |                           |                           |
| Контроль, n=17              | 0,25±0,07            | 0,26±0,03         | 10,9±1,7              | 124,5±0,9                 | 26,3±4,83                 |
| ГБ II, n=28                 | 0,15±0,03            | 0,78±0,31*        | 2,93±0,16***          | 123,6±1,4                 | 7,33±1,08**               |
| ГБ III, n=24                | 0,25±0,08            | 0,4±0,1           | 3,28±0,25             | 122,6±,6                  | 4,60±0,86                 |
| ХБП, n=24                   | 0,98±0,12***         | 0,89±0,13*        | 56,95±9,58*           | 127,9±0,9                 | 4,18±1,41***              |
| Моча, мкЭкв./мин            |                      |                   |                       |                           |                           |
| Контроль, n=17              | 0,00088±0,000006     | 0,000261±0,000008 | 0,00025±0,00003       | 0,5330±0,0001             | 0,0064±0,0007             |
| ГБ II, n=28                 | 0,0062±0,0028***     | 0,0286±0,0104***  | 0,226±0,069***        | 0,500±0,021**             | 0,0148±0,0035***          |
| ГБ III, n=24                | 0,0100±0,0036***     | 0,0148±0,0034***  | 0,122±0,066**         | 0,522±0,002***            | 0,0149±0,0020***          |
| ХБП, n=24                   | 0,0027±0,0002***     | 0,0029±0,0005**   | 0,017±0,003*          | 0,527±0,001*              | 0,0105±0,0016             |

Примечание. \*, \*\*, \*\*\* - р<sub>к</sub> по сравнению с контролем <0,05, <0,01, <0,001, соответственно.

В моче больных ГБ отмечено повышение активности протеиназ, НТПП, кальпаинов и  $\alpha$ -2-МГ на фоне снижения уровня  $\alpha$ -1-ИП независимо от стадии заболевания. Наличие более выраженных изменений исследуемых показателей в моче больных ГБ по сравнению с сывороткой крови указывает на возможность патогенетических изменений в почечных тканях у данных обследованных больных. Повышение активности протеиназ на фоне снижения уровня  $\alpha$ -1-ИП указывает на активацию реакций ограниченного протеолиза, образование активных форм ферментов и гормонов [4]. Такая повышенная активность системы протеиназа-ингибитор протеиназ свидетельствует о высоком уровне обменных процессов в почках при ГБ. При этом повышенная активность НТПП отражает интенсивность развития вазоконстрикторных процессов в почках. Сочетанное повышение активности НТПП и  $\alpha$ -2-МГ свидетельствует о возможном их комплексообразовании, что указывает на выведение НТПП из организма. Учитывая степень повышения активности НТПП (примерно в 17 и 9 раз, соответственно, при различной степени выраженности ГБ) по сравнению с  $\alpha$ -2-МГ (примерно в 2 раза) даже наличие 2-х активных центров в молекуле  $\alpha$ -2-МГ не обеспечит полной инактивации избыточной активности НТПП. В результате можно с уверенностью считать, что у данной группы больных будут развиваться вазоконстрикторные процессы в почечных тканях. При этом выявленная активация кальпаинов в моче имеет неоднозначный характер. С одной стороны, данная активация является отражением высвобождения кальпаинов с мочой и может быть обусловлена снижением уровня кальпаинов в клетках, что является показателем ускорения апоптоза и согласуется с результатами исследования сыворотки крови. С другой стороны, высокая активность кальпаинов в моче также может свидетельствовать и об усилении вазоконстрикции, т.к. непосредственно зависит от повышения концентрации кальция в организме. Последнее является сигналом сокращения гладкомышечных клеток сосудистой стенки и может приводить к развитию и/или прогрессированию гипертонивных изменений [8]. Активация кальпаинов в моче при отсутствии таковой в сыворотке крови указывает на тканеспецифичность изменений у данной группы больных в почках.

Результаты исследований некоторых из указанных показателей при ГБ сочетаются с таковыми при ХБП. Это касается активации НТПП и снижения уровня  $\alpha$ -2-МГ в сыворотке крови и изменений всех исследуемых показателей в моче. В отличие от ГБ при ХБП отмечены в сыворотке крови активация протеиназ, кальпаинов и  $\alpha$ -1-ИП, что свидетельствует о повышении интенсивности протеолиза. Ранее было показано, что

изменения активности протеиназ и их ингибиторов при ХПН и ХГН имеют однонаправленный характер, но активация протеолиза более выражена при ХГН, по сравнению с ХПН [16, 17]. В данном исследовании, учитывая сходство выявленного нами характера изменений при ХПН и ХГН по сравнению с контролем и ГБ, анализ результатов у больных ХБП проведен суммарно.

Выявленное нами нарушение протеолитической активности может быть связано с развитием процессов старения. При старении клетки имеют тенденцию накапливать модифицированные белки [24]. Для некоторых типов клеток характерна сверхактивация протеаз, в том числе повышается активность кальпаинов, что способствует развитию дегенеративных процессов. При старении почки происходит уменьшение числа нефронов, и функции нормальных почечных канальцев (поглощения и выделения) притупляются. Структурные изменения могут приводить к потере 20-25 % почечной массы, кроме того, может повышаться восприимчивость к ряду нагрузок. Учитывая выявленное нами снижение ТИА  $\alpha$ -1-ИП в моче на фоне ее активации при ХБП в сыворотке крови можно свидетельствовать о расходовании  $\alpha$ -1-ИП на подавление избыточной активности протеиназ. Для предотвращения развития процессов старения и связанных с этим изменений почечных тканей следует, таким образом, предусмотреть возможность регуляции протеолиза с применением ингибиторов протеиназ или препаратов, способных уменьшать протеолитическую активность и обладающих нефропротекторными свойствами.

Выявленная нами активация НТПП при ХБП может обуславливать развитие вазоконстрикторных и фиброзных изменений. Можно предполагать, что указанные изменения могут быть частично купированы назначением витамина D ( $1,25(\text{OH})_2$ -витамин D или кальцитриол (КТ), или D-гормон). Витамин D оказывает ряд важных кардиопротекторных эффектов [1, 11]. При его дефиците повышается активность PАС, что приводит к росту АД. Противовоспалительный эффект активной формы витамина D – КТ, имеет прямое отношение к развитию атеросклероза, кальцификации сосудов и сердечных клапанов. Благодаря антипролиферативному эффекту витамин D тормозит прогрессирование гипертрофии миокарда, улучшает сократительную способность миокарда.

Снижение уровня  $\alpha$ -2-МГ, повышение активности кальпаинов в сыворотке крови при ХБП указывает на развитие апоптогенных изменений. Как и при ГБ активация кальпаинов в сыворотке крови является отображением их существенного уровня в почках, что, как уже было отмечено ранее, может свидетельствовать о замедлении апоптоза в клетках. Высвобождение кальпаинов с мочой может приводить со временем к снижению их уровня в клетках, следовательно - ускорять апоптоз.

Активация кальпаинов и в сыворотке крови, и в моче при ХБП указывает на неспецифический характер изменений, что предполагает наличие универсальных механизмов формирования патогенеза ХБП. Скорее всего, активация кальпаинов обусловлена проявлением ОКСТР [10]. Активируясь при повышении концентрации активных метаболитов кислорода, кальпаины сами могут способствовать их образованию. Кальпаины могут опосредовать превращение ксантиндегидрогеназы в ксантинооксидазу, которая катализирует окисление гипоксантина или ксантина до мочевой кислоты с образованием супероксиданион-радикала, что способствует прогрессированию патологического состояния, в данном случае ХБП. Развитие ОКСТР взаимосвязано со следующими проявлениями дисметаболизма: может наблюдаться деполяризация внутренних мембран митохондрий клеток почек, увеличение образования  $\text{H}_2\text{O}_2$ , снижение содержания восстановленного глутатиона и повышение чувствительности мембран к железо-зависимому окислению липидов. Развитие процессов окисления приводит к нарушению гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$  и могут обуславливать обнаруженное увеличение активности кальпаинов.

Следует также отметить, что активация кальпаинов может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП через АП-зависимый механизм. АП в кардиомиоцитах индуцирует высвобождение кальция через инозитол-1,4,5-трифосфатрецепторный путь [25]. В сердце два фактора транскрипции играют центральную роль в регуляции гипертрофии, ядерный фактор активации Т-клеток и цитозольный ингибитор NF- $\kappa$ B. Кальпаины являются посредником дегградации NF- $\kappa$ B, ингибитора каппа Ва ( $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ ). Таким образом, повышение активности кальпаинов способствует прогрессированию ГБ. Снижение активности кальпаинов предотвращает инфаркт и сосудистую гипертрофию, периваскулярное воспаление и фиброз ткани [28]. При этом на саму гипертонию снижение активности кальпаинов не влияет, а способствует предотвращению развития органного повреждения при ГБ, в данном случае – нарушении функции почек.

Следует также отметить, что регуляция метаболизма в клетках почек осуществляется с участием убиквитин-протеасомной системы (УПС), которая регулирует оборот транспортных и сигнальных белков, и ее активность снижается в ацидоз-индуцированных проксимальных канальцах гипертрофированной клетки [26]. При ХБП в результате ацидоза, резистентности к инсулину, воспаления возникает мышечная атрофия. Увеличение уровня АП стимулирует УПС к дегградации мышечных белков. В этот ответ также включаются каспаза-3 и кальпаины, которые расщепляют мышечные белки, обеспечивая субстраты для УПС. Коактиватор транскрипции  $1\alpha$ , известный посредник митохондриального биогенеза, в базальных условиях разлагается с участием УПС, а при ОКСТР - через кальпаин-зависимый механизм [27].

Активация кальпаинов может обуславливать увеличение интенсивности и размеров коронарной кальцификации [20]. В качестве причин кальцификации рассматривают также ОКСТР, при этом кальпаины под действием хемотаксических пептидов и других стимуляторов могут принимать участие в активации

нейтрофилов, которые обладают тканеповреждающей способностью, обусловленной наличием систем, генерирующих супероксид-анион и гидролитические ферменты [2].

Повышение активности кальпаинов может приводить к формированию структурных и функциональных изменений в почечных тканях, развитию гломерулярных изменений с утолщением базальной мембраны, увеличением мезангиального матрикса, развитием диффузного и узелкового интеркапиллярного гломерулонефрита, что четко проявляется лишь на протеинурической стадии заболевания [7]. Дальнейшее повышение активности кальпаинов может быть обусловлено аномальной трансгломерулярной секрецией белков плазмы, тубулярной секрецией [21]. Известно, что активность кальпаинов способствует повышению протеинурии, угнетает экспрессию нефрина. Активация, как и секреция кальпаинов, может приводить к формированию иммунного гломерулярного повреждения.

#### Выводы

1. ГБ II характеризуется повышением в сыворотке крови активности НТПП, снижением активности кальпаинов,  $\alpha$ -2-МГ, что связано с развитием вазоконстрикции и ускорением апоптоза. При ГБ III указанные изменения менее выражены, что может свидетельствовать об истощении системы протеиназа-ингибитор протеиназ.
2. В моче пациентов с ГБ активность протеиназ, НТПП, кальпаинов и  $\alpha$ -2-МГ повышается, что указывает на развитие вазоконстрикции, ускорение апоптоза и возможность патогенетических изменений в почечных тканях.
3. У больных ХБП I стадии наблюдается большая активация протеиназ, кальпаинов и  $\alpha$ -1-ИП в сыворотке крови, по сравнению с больными ГБ, что свидетельствует о большей интенсивности протеолиза при данной патологии.
4. При ХБП отмечена активация кальпаинов одновременно в сыворотке крови и моче, что указывает на неспецифический характер изменений и может приводить к развитию кальцификации сосудов, гломерулярным изменениям, аномальной трансгломерулярной секреции белков плазмы.

*Перспективы дальнейших исследований – подбор и оценка эффективности терапевтических мероприятий для предотвращения развития патологии почек у больных ГБ при отсутствии МАУ и у больных ХБП I стадии.*

#### Литература

1. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. / М.М. Волков, О.А. Дегтерева, А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология.- 2007.- Т.11, №4.- С.47-54.
2. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов. / Л.А. Белова // Биохимия.- 1997.- Т.62, № 6.- С.659-668.
3. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии./ С.А. Бойцов // Consilium Medicum – 2004.- Т.6, №5.
4. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии. / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К. : Здоровья, 1988.- 198 с.
5. Виноградова Р.П. Одиниці вимірювання активності ферментів. / Р.П. Виноградова // Укр. Біохім. Журн.- 1999.- Т.71, №2.– С.96-99.
6. Волков М.М. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. / М.М. Волков, Л.А. Гордеева, А.В. Смирнов // Нефрология.- 2009.- Т.13, №3.- С.39-41.
7. Добронравов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии. / В.А. Добронравов // Нефрология.- 2003.- Т.7, №2.- С.93-100.
8. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни? / А.М. Есаян // Нефрология.- 2008.- Т.12, №2.- С.16-22.
9. Ингибиторы протеиназ в регуляции активности химазы при гипертонической болезни / Л.М. Самохина, Е.Н. Гольдрин, Д.К. Милославский, В.Д. Бабаджан // Новые горизонты в развитии терапии: Сб. науч. трудов / МОЗ Украины, ХГМУ, Институт терапии АМН Украины.-Х.:Торсинг, 2002.- С.198-202.
10. Калиман П.А. Активность  $Ca^{2+}$ -зависимых нейтральных протеиназ в органах крыс при введении им хлоридов кобальта и ртути. / П.А. Калиман, А.А. Самохин, Л.М. Самохина // Укр. біохім. журн.- 2003.- Т.75, №1.- С.104-106.
11. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. / М.М. Волков, А.В. Смирнов, О.А. Дегтерева [и др.] // Нефрология.- 2008.- Т.12, №1.- С.46-52.
12. Мухін І.В. Вплив гіпотензивної терапії на ступінь виразності симпатичної гіперактивації і швидкість прогресування хронічного мезангіального проліферативного гломерулонефриту. / І.В. Мухін // Укр. терапевт. журн.- 2007.- №3.- С.52-55.
13. Пат. 20171 Україна, МПК С 12 Q 1/38. Спосіб визначення активності протеїназ або їх інгібіторів в біологічних рідинах / Самохіна Л.М., Дубінін А.А.; заявник і патентовласник Харківський науково-дослідний інститут терапії АМН України.- № 4654144/SU; заяв. 22.12.1997; опубл. 25.12.1997.- Бюл. № 6.
14. Самохина Л.М. Активность протеиназ и  $\alpha$ -1-ингибитора протеиназ при холодном стрессе у крыс / Л.М. Самохина, Н.Ф. Стародуб // Укр. биохим. журн.- 1993.- Т.65, № 5.- С.41-46.

15. Самохіна Л.М. Нетрипсиноподобная протеиназа химаза и  $\alpha$ -1-ингибитор протеиназ у больных гипертонической болезнью / Л.М. Самохіна, Е.Н. Гольдрин // Журн. эксп. и клин. мед.- 2001.- №3.- С.46-48.
16. Самохіна Л.М. Система протеїназа-інгібітор протеїназ в оцінці вазоконстрикторних і апоптогенних змін у хворих на хронічну хворобу нирок. / Л.М.Самохіна, І.І.Топчій, А.О.Несен // Укр. журнал нефрології та діалізу.- 2008.- Т.17, №1.- С. 33-37.
17. Система протеїназа-інгібітор протеїназ у пацієнтів з хронічною хворобою нирок в динаміці нефропротекторної терапії./ І.І. Топчій, Л.М. Самохіна, А.О. Несен, Л.І. Дерев'янченко // Укр. терапевт. журн.- 2008.- №4.- С.69-73.
18. Самохіна Л.М. Система протеїназа-інгібітор протеїназ у хворих гіпертонічною хворобою під впливом антигіпертензивної терапії / Л.М. Самохіна, Є.М. Гольдрін, С.М. Коваль // Медична хімія.- 2000.- Т.2, №3.-С.11-15.
19. Смирнова А.В. Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения ХБП. / А.В. Смирнова, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // Нефрология.- 2008.- Т.12, №1.- С.7-13.
20. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and x-ray analysis in renal and nonrenal patients. / M.L. Gross, H.P. Meyer, H. Ziebart [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.- 2007.- V.2, №1.- P.121-134.
21. Calpain activation and secretion promote glomerular injury in experimental glomerulonephritis: evidence from calpastatin-transgenic mice. / J. Peltier, A. Bellocq, J. Perez [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.- 2006.- V.17, №12.- P. 3415-3423.
22. Chade A.R. Kidney in Early Atherosclerosis / A.R. Chade; A. Lerman; L.O. Lerman // Hypertension.- 2005.- V.45.- P.1042-1049.
23. Ciarimboli G. Unraveling the ceramide-calpain-caspase connection in cadmium-induced apoptosis: a novel role for ceramides as activators of calpains. Focus on «Cadmium-induced ceramide formation triggers calpain-dependent apoptosis in cultured kidney proximal tubule cells». / G. Ciarimboli //Am. J. Physiol. Cell. Physiol.- 2007.- V.293, №3.- P.837-838.
24. Covington M.D. Calpain 10 is required for cell viability and is decreased in the aging kidney / M.D. Covington, D.D. Arrington, R.G. Schnellmann /Am. J. Physiol. Renal. Physiol.- 2009.- V.296, №3.- P. F478-F486.
25. Heidrich F.M. Calcium, calpains, and cardiac hypertrophy: a new link. / F.M. Heidrich, B.E. Ehrlich //Circ Res.- 2009.- V.104, N2.- P.19-20.
26. Rajan V. Ubiquitin, proteasomes and proteolytic mechanisms activated by kidney disease. / V. Rajan, W.E. Mitch // Biochim. Biophys. Acta.- 2008.- V.1782, №12.- P.795-799.
27. Rasbach K.A. Oxidants and  $Ca^{2+}$  induce PGC-1alpha degradation through calpain. / K.A. Rasbach, P.T. Green, R.G. Schnellmann // Arch. Biochem. Biophys.- 2008.- V.478, №2.- P.130-135.
28. Targeting the calpain/calpastatin system as a new strategy to prevent cardiovascular remodeling in angiotensin II-induced hypertension. / E. Letavernier, J. Perez., A. Bellocq [et al.] // Circ. Res.- 2008.- V.102, №6.- P.720-728.

УРЕФЕРАТ

**КАЛЬПАЇНИ В СИСТЕМІ ПРОТЕЇНАЗА-ІНГІБІТОР ПРОТЕЇНАЗ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ І ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБИ НИРОК**

**Самохіна Л.М., Топчій І.І., Несен А.О.**

При гіпертонічній хворобі II стадії (ГХІІ) в сироватці крові спостерігали підвищення активності нетрипсиноподібних протеїназ (НТПП), зниження кальпаїнів, менш  $\alpha$ -2-макроглобуліну ( $\alpha$ -2-МГ), що пов'язано з розвитком вазоконстрикції і прискоренням апоптозу. При ГБІІІ вказані зміни менш виразні, що може свідчити про вичерпання системи протеїназа-інгібітор протеїназ. В сечі пацієнтів на ГХ відзначено підвищення активності протеїназ, НТПП, кальпаїнів і  $\alpha$ -2-МГ, що вказує на патогенетичні зміни в тканинах нирок і розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН). При ХХН відмічена активація протеїназ,  $\alpha$ -1-інгібітора протеїназ в сироватці крові, кальпаїнів в сироватці крові і сечі, що вказує на інтенсивність протеолізу і розвиток структурних і функціональних порушень в нирках.

**Ключові слова:** кальпаїни, протеїнази, нетрипсиноподібні протеїнази,  $\alpha$ -1-інгібітор протеїназ,  $\alpha$ -2-макроглобулін, гіпертонічна хвороба, хронічна хвороба нирок.

Стаття надійшла 11.08.2011 р.

**CALPAINS IN PROTEINASE-A-1-PROTEINASE INHIBITOR SYSTEM AT HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**Samokhina L.M., Topchiy I.I., Nesen A.A.**

At hypertension II stage in the blood serum there are rise of the nonthrypsinlike proteinase (NTPP) activity, decline of calpains activity, in a less measure -  $\alpha$ -2-macroglobulin ( $\alpha$ -2-MG) activity, that is related to apoptosis and vasoconstriction developments. At hypertension III stage these changes were expressed in a less measure that may be testified about proteinase-proteinase system exhaustion. In urine of patient with hypertension the rises of activities of proteinase, NTPP, calpains and  $\alpha$ -2-MG were marked, that indicates on pathogenetics changes in kidney tissues and chronic kidney disease (CKD) development. At CKD the proteinase,  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor activation in the blood serum, the calpains activation in the blood serum and urine were marked that indicates on the proteolize intensification and the development of structural and functional disruption in kidney.

**Key words:** calpains, proteinase, nonthrypsinlike proteinase,  $\alpha$ -1-proteinase inhibitor,  $\alpha$ -2-macroglobulin, hypertension, chronic kidney disease.