

## НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЛИКРЕИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССАХ В ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ

*М.С. Суровикина, А.П. Калинин, Т.В. Сергеева, В.В. Суровикин*  
*МОНИКИ*

На современном этапе изучения механизмов опухолевого роста большое внимание уделяют изучению метаболизма физиологически активных пептидов-цитокинов (интерлейкинов, лимфокинов), функции и эффекты которых зависят от других биохимических регуляторов и, в частности, кинина-брадикинина [17], являющегося основным кинином крови и образующегося под действием кининообразующего фермента – калликреина.

Цитокины, так же, как кинины, входят в группу пептидных биорегуляторов, объединенных более чем в 300 соединений и классифицированных в 20 группах [1].

Согласно теории Paffa [14], цитокины осуществляют функцию "социального контроля", обеспечивая постоянство клеточного состава. В последние два десятилетия получено много новых сведений о диапазоне и механизме физиологического действия разных представителей пептидов. Открыты новые группы этих местных гормонов: адреномедулин – локальный вазодилататор, выделенный из феохромоцитомы человека в 1993 г.; галонин, образующийся в кишечнике, поджелудочной железе, гипоталамусе, регулирующий деятельность коры надпочечников, гипофиза и имеющий отношение к трансформации рецепции ацетилхолина, процессам формирования памяти и возникновения деменции; эндотелины, образующиеся в эндотелии сосудов, обладающие сильным сосудосуживающим влиянием и действующие в содружестве с ангиотензином-II, кининами, простагличинами; кальцитонин – регулятор костного метаболизма и рецепторного акта; Т-пептид, выделенный из вируса иммунодефицита, блокирующий связывание вирусной оболочки с CD 4 рецептором лимфоцитов; пептиды из тканей беспозвоночных и низших позвоночных животных и др.

На Международном симпозиуме "Kinin-95" обозначен ряд конкретных проблем, касающихся изучения роли кининов в норме и клинических состояниях, а также поиска антагонистов кининовых рецепторов.

Установлено, что в осуществлении физиологических эффектов кининов участвуют не только высокоспециализированные B-2, но и B-1-кининовые рецепторы и их подтипы, локализованные во многих клетках различных органов и кодируемые разными мРНК. Применением селективных антагонистов кининовых B-2 рецепторов (НОЕ 140) можно регулировать выраженность физиологического действия кининов.

Пострецепторный биохимический механизм действия кининов, включающий освобождение цАМФ, связывают с влиянием на активность NO-синтетазы и образованием в клетке-мишени окиси азота (NO) с последующим улучшением микроваскуляризации эндотелия сосудов и увеличением числа эндотелиальных клеток. Образованием NO в миокарде объясняют защитную функцию брадикинина при ишемии и сердечной недостаточности.

Основной кинин крови брадикинин-пептид, состоящий из 9 аминокислотных остатков, и основной кинин межтканевой жидкости каллидин-пептид, включающий 10 аминокислотных остатков, как известно, участвуют в регуляции тонуса сосудов, уровня АД, проницаемости сосудистых стенок, болевых реакциях, потреблении тканями кислорода и глюкозы, регуляции тонуса гладких мышц бронхов, желудочно-кишечного и мочевыделительного трактов, передачи импульсов в синапсах нервной системы. Широкий спектр их фармакологического действия дополнен сведениями об участии кининов в регуляции нормального клеточного цикла [13], заключительные стадии которого связаны с увеличением уровня данных пептидов.

Нарушение баланса в системе образования и распада кининов и дефекты в течении их пострецепторных процессов могут быть причиной многих возрастных патологий [12]. Кроме того, первичное нарушение обмена кининов может вызвать нарушение в образовании цитокинов, которые, модулируя соотношение внутриклеточных белков, белков-рецепторов, определяют восприимчивость к апоптозу (естественной запрограммированной смерти клеток). Таким образом, первичное нарушение обмена кининов опосредованно, через цитокины, может приводить к нарушению процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, что создает почву для возникновения опухолевого роста в различных органах и тканях и, в частности, развития онкогематологических заболеваний [2].

Постоянно поддерживающийся определенный физиологический уровень кининов крови и межтканевой жидкости существует благодаря динамическому равновесию между процессами кининообразования (кининогенеза) и кининоразрушения. Интенсивность кининогенеза в крови определяется активностью калликреина плазмы, образующегося из его предшественника – прекалликреина, синтезируемого клетками печени. Кининообразование в межтканевой жидкости опосредуют калликреины железистых органов (почек, слюнных, поджелудочной и предстательной желез).

Калликреин плазмы крови относится к сериновым протеиназам и является основным компонентом калликреин-кининовой системы крови (ККСК), признающей в настоящее время важнейшей адаптационной системой организма, обеспечивающей в условиях стресса избирательное, быстрое снабжение тканей кислородом и глюкозой.

Сам калликреин плазмы крови обладает тем же спектром фармакологического действия, что и образуемые им кинины крови. Калликреин является адаптогеном, повышающим устойчивость организма к стрессовым воздействиям. Адаптационная функция калликреина осуществляется через влияние на кору надпочечников путем нормализации соотношения выработки глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Гиперпродукция калликреина и брадикинина в кровотоке приводит к уменьшению уровня кортикостероидов в надпочечниках и в плазме крови, что влечет за собой усиление синтеза минералокортикоидов.

В последние годы уточнен биохимический механизм действия калликреина [3]. Установлена очень узкая, уникальная субстратная

специфичность этого фермента в отношении отщепления кининов от высокоспециализированных белковых предшественников-кининогенов высоко- и низкомолекулярного (ВМК и НМК). Специфичность гидролиза пептидной связи в данных субстратах определяется не столько последовательностью аминокислот расщепляемого отрезка субстрата, сколько его пространственной доступностью. Расположение активного центра калликреина в своеобразной "впадине", образуемой за счет удлинения прилегающих к этому центру пептидных петель фермента, не позволяет ему гидролизовать обычные белковые субстраты. Калликреин атакует только такой белок, в котором соответствующая его специфичности последовательность аминокислот в субстрате расположена на "выступе" белка-субстрата, комплементарной "впадине" или "гидрофобном кармане" активного центра фермента. Кинетика ферментативной реакции калликреина включает образование ацил-фермента и стабилизацию тетраэдрического переходного состояния в фермент-субстратном комплексе.

Широкое изучение семейства калликреинов желез [11] позволило установить набор генов, кодирующих синтез этих ферментов у человека и лабораторных животных. Полагают, что в функционировании калликреинов желез большое место принадлежит посттрансляционной модификации их белковых молекул: трансформация калликреина передней доли гипофиза в галанин или гормон роста. На основании данных эксперимента на крысах делают вывод о половых особенностях содержания и активности калликреина передней доли гипофиза: 15-кратное превышение у женских особей в сравнении с мужскими [9,10]. Калликреины желез образуют кинины (в основном каллидин) из НМК, а калликреин плазмы освобождает брадикинин из ВМК.

Универсальность ККСК обусловлена её теснейшей связью и общностью компонентов с 4 важнейшими гуморальными системами крови – свертывающей, фибринолитической, ренин-ангиотензинной, иммунной и классическими гормонами. Многие компоненты ККСК синтезируются в железах внутренней секреции: ВМК – в надпочечниках и щитовидной железе, калликреин – в передней доле гипофиза, кинин-расщепляющий фермент кининаза II – в эндотелии капилляров, снабжающих кровью эндокринные железы.

Между количественным и качественным эффектом действия кининов и гормонов существуют реципрокные влияния, а калликреин крови является центральным узлом в комплексе указанных гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптационно-защитные реакции. Характер и выраженность адаптации определяется интенсивностью кининогенеза. При чрезмерно усиленном или ослабленном кининогенезе, ККСК из системы, обеспечивающей саногенез, переходит в систему, участвующую в патогенезе патологии различных органов и систем организма. По нашим клиническим наблюдениям [5], умеренное усиление кининогенеза (30-50% активации общего калликреина плазмы) является благоприятным фактором течения заболеваний, свидетельствующим о сохранности компенсаторных сил организма. Различной степени ослабление кининогенеза

сопровождается, как правило, хронизацией патологического процесса основной патологии.

Поскольку кинины крови выполняют роль биохимических регуляторов функций многих систем организма, компоненты ККСК обнаружены в эндокринных железах. Между количественными и качественными эффектами действия кининов и гормонов существуют взаимные влияния, и кинины опосредуют циклы клеточного деления. Представляло интерес исследовать возможное участие кининов общей циркуляции в развитии и течении опухолевых заболеваний надпочечников и передней доли гипофиза.

Нами обследовано 78 больных, из которых у 29 определены гормонально-активные опухоли (феохромоцитома – у 15, кортикостерома – у 10, вторичные аденомы на фоне гиперальдостеронизма – у 4), а у 49 диагностирована болезнь Иценко–Кушинга (БИК). Состояние кининогенеза у всех обследованных оценивали путем 3-кратного определения колориметрическим методом [7] активности трех форм калликреина плазмы крови: общего, его предшественника – прекалликреина и калликреина, связанного с ингибиторами (в основном, калликреина тканевого происхождения), и показателя адсорбции калликреина на каолине (ПАКЛ), характеризующего, в определенной степени, изменения конформационной структуры кининообразующего фермента [8].

На основании ранее проведенных исследований (1983-1995 гг.) нами было доказано, что ПАКЛ является тонким показателем изменения функционального состояния калликреина плазмы, определяемого кининогеназным методом [4]. Последующие исследования позволили установить возможность определения ПАКЛ колориметрическим методом, предложенным нами для измерения БАЭЭ-эстеразной активности трех вышеназванных форм калликреина плазмы крови. С использованием этого химического метода при обследовании больных хирургического профиля (гнойно-септические заболевания) нами была установлена закономерность, выражающаяся в значительных изменениях ПАКЛ в фазу ослабленного кининогенеза и его неизменяемость или нерезко выраженное увеличение в фазу развития умеренно усиленного кининогенеза. Чем в большей степени было выражено ослабление кининообразования, тем более значительно увеличивался ПАКЛ. При благоприятном течении и эффективном лечении ПАКЛ постепенно снижался, достигая нормы.

Данные определения активности всех показателей кининогенеза у больных гормонально-активными опухолями до лечения приведены в табл.1. Из этой таблицы видно, что лишь у 10% пациентов (1 из 15 больных феохромоцитомой, 2 из 10 больных кортикостеромой) наблюдалось умеренное (8-30%) усиление активности кининообразующего фермента, свидетельствующее о сохранении компенсаторных возможностей организма за счет увеличения содержания калликреина, связанного с ингибиторами, и сохранения нормального синтеза прекалликреина. Мало изменялась и величина ПАКЛ – до 23-25% при норме 15-17%.

Таблица 1

**Показатели активности трех форм калликреина плазмы крови  
и ПАКЛ\* у больных гормонально-активными  
опухолями надпочечников до лечения**

| Обследованные                      | Кининоге-<br>нез   | Калликреин плазмы, моль/с-л |                                  |                     | ПАКЛ,<br>% |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------|------------|
|                                    |                    | общий                       | связанный с<br>ингибитора-<br>ми | прекалли-<br>креин  |            |
| С феохромо-<br>цитомой<br>(n=15)   | усилен<br>(n=1)    | 25786,8±<br>1142,6          | 14000,1±<br>790,5                | 11786,2±<br>560,7   | 23         |
|                                    | ослаблен<br>(n=14) | 14400,1±<br>820,4           | 6000,03±<br>440,2                | 8400,07±<br>480,6   | 38         |
| С кортикосте-<br>ромой<br>(n=8)    | усилен<br>(n=2)    | 33833,5±<br>1800,4          | 17000,1±<br>820,4                | 16833,4±<br>840,2   | 25         |
|                                    | ослаблен<br>(n=8)  | 11100,1±<br>780,6           | 3583,4±<br>1200,8                | 7516,7±<br>360,4    | 52         |
| С гиперальдо-<br>стеромой<br>(n=4) | ослаблен           | 15000,1±<br>960,4           | 6000,03±<br>380,8                | 9000,07±<br>570,3   | 33         |
| Практически<br>здоровые<br>(n=20)  | не изме-<br>нен    | 24000,12±<br>1200,03        | 6000,03±<br>360,03               | 18000,09±<br>900,06 | 15-18      |

Примечание: \* ПАКЛ – показатель адсорбции калликреина на каолине.

В 90% наблюдений (26 больных) течение гормонально-активных опухолей надпочечников до операции проходит на фоне 8-54% ослабления активности общего калликреина плазмы. Наиболее резкое угнетение ККСК характерно для больных кортикостеромой в сравнении с больными феохромоцитомой и гиперальдостеронизмом. Ослабление кининообразования было обусловлено, в основном, 2-3-кратным уменьшением уровня прекалликреина, а у больных кортикостеромой – дополнительно 50% снижением содержания калликреина, связанного с ингибиторами. К особенностям характера нарушений кининогенеза у больных кортикостеромой относится не только наиболее резкое угнетение кининогенеза, но и более значительное повышение величины ПАКЛ (до 52-60%) по сравнению с больными феохромоцитомой и гиперальдостеронизмом, у которых ПАКЛ увеличивался до 33-38%. Степень ослабления кининогенеза коррелировала с тяжестью клинической картины заболевания.

Больные БИК были распределены на три группы в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена (табл. 2). 1-я группа включала 8 больных, у которых БИК сочеталась с инсулинзависимым диабетом, 2-я группа объединяла 19 больных БИК, осложненной стероидным диабетом, 3-ю группу составляли 10 больных БИК, у которых не выявлялись изменения углеводного обмена. Выраженность нарушений углеводного обмена у больных 1- и 2-й группы была значительной: уровень сахара в крови достигал соответственно 14,63 и 7,95 ммоль/л в течение суток. Концентрация глюкозы в крови

при БИК без нарушений углеводного обмена не превышала нормы (4,8 ммоль/л) в течение суток. Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что характер изменений кининогенеза у больных БИК неоднороден.

Таблица 2

**Показатели активности трех форм калликреина плазмы и уровня глюкозы у больных болезнью Иценко-Кушинга (БИК) с нарушениями углеводного обмена и без них**

| Обследованные (группы)                      | Кининогенез | Калликреин плазмы, моль/с-л |                          |                     | Глюкоза, моль/с-л |
|---------------------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|
|                                             |             | общий                       | связанный с ингибиторами | прекалликреин       |                   |
| 1-я – БИК с инсулинзависимым диабетом (n=8) | усилен      | 31000,15±<br>1860,2         | 16500,08±<br>825,1       | 14500,07±<br>1015,5 | 14,63±<br>0,73    |
| 2-я – БИК со стероидным диабетом (n=19)     | ослаблен    | 15000,07±<br>750,3          | 7700,04±<br>308,4        | 7300,04±<br>365,1   | 7,95±<br>0,40     |
| 3-я – БИК без диабета (n=10)                | ослаблен    | 19000,09±<br>1330,2         | 11400,04±<br>303,2       | 7600,0±<br>387,5    | 4,80±<br>0,28     |
| Практически здоровые (n=20)                 | не изменен  | 24000,12±<br>1200,03        | 6000,03±<br>360,03       | 18000,09±<br>900,06 | 4,60±<br>0,23     |

В группе пациентов, страдающих БИК с инсулинзависимым диабетом, было отмечено 30% усиление активности общего калликреина плазмы вследствие 2,5-3-кратного повышения содержания тканевого калликреина (по-видимому, поджелудочного). Уровень прекалликреина снижался незначительно (на 19-20%). БИК, сочетающаяся со стероидным диабетом, протекала на фоне 38% ослабленного кининогенеза.

Угнетение кининообразования было обусловлено 60% уменьшением уровня прекалликреина. У этих больных, в отличие от 1-й группы, не отмечено значительного увеличения содержания калликреина, связанного с ингибиторами. За счет этой формы калликреина происходила лишь частичная компенсация кининогенеза.

Неоднозначному характеру нарушений кининогенеза при разных формах БИК соответствовал одностипно высокий уровень кортизола: 1092, 1081, 1051 нмоль/л соответственно 1-, 2- и 3-й группам больных (норма 324,26 нмоль/л). У больных БИК без нарушения углеводного обмена активность общего калликреина снижалась менее значительно (на 21%), хотя падение уровня прекалликреина было резко выраженным и составило 50%. Повышение на 90% содержания калликреина, связанного с ингибиторами, способствовало более выраженной компенсации кининогенеза, в сравнении с больными, у которых БИК была осложнена стероидным сахарным диабетом.

Соответственно выделенным группам больных БИК одновременно с исследованием активности калликреина плазмы определяли коагулограмму. Анализ результатов позволил выделить 4 наиболее информативных ее показателя: тромботест, свободный гепарин, фибринолитическая активность, фактор XIII (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели коагулограммы у больных болезнью Иценко-Кушинга с нарушениями углеводного обмена и без них**

| Обследованные (группы)                | Тромботест (степень) | Свободный гепарин (сек) | Фибринолитическая активность (мин) | Фактор XIII (%) |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 1-я – БИК с инсулинзависимым диабетом | 6,0±0,58             | 4,75±0,48               | 175±4,95                           | 81,35±8,1       |
| 2-я – БИК со стероидным диабетом      | 5,66±0,20            | 4,0±0,64                | 196,7±10,8                         | 94,1±2,62       |
| 3-я – БИК без диабета                 | 7,0±1,0              | 4,0±0,49                | 127,2±2,57                         | 94,0±11,1       |
| Практически здоровые                  | 4,5±0,4              | 6,0±0,36                | 175,0±12,15                        | 98,5±5,81       |

Приведенные данные указывают на то, что БИК с инсулинзависимым диабетом характеризуется уменьшением содержания фактора XIII, у больных со стероидным диабетом выявлена сниженная фибринолитическая активность крови, сочетающаяся с ослабленным кининогенезом. При БИК без нарушений углеводного обмена было отмечено умеренное (порядка 15-20%) усиление фибринолитической активности. Повышение (порядка 33-56%) степени тромботеста и 22-31% уменьшение концентрации свободного гепарина присуще всем группам больных БИК.

При сопоставлении характера изменений кининогенеза и показателей свертывающей и фибринолитической систем крови, выявлены закономерности, связанные с выраженностью снижения уровня прекалликреина. Этот компонент ККСК является фактором Флетчера свертывающей системы крови, поэтому снижение его уровня и ослабление кининогенеза способствуют дисбалансу составляющих ее факторов и формированию латентного нарушения гемостаза.

В процессе оперативного и медикаментозного лечения больных гормонально-активными опухолями и БИК ослабленный кининогенез постепенно усиливался, но не достигал нормы даже через месяц после операции (табл. 4). Поскольку послеоперационные изменения кининогенеза были однотипны, отличались лишь степенью изменений, в табл. 4 приведены данные, объединяющие больных по характеру нарушений кининообразования (усилено, ослаблено) и по их нозологиям, т.е. объединены больные всех групп БИК и всех локализаций гормонально-активных опухолей.

Таблица 4

**Показатели активности общего калликреина плазмы и ПАКЛ\*  
в динамике лечения больных гормонально-активными  
опухолями надпочечников и болезнью Иценко-Кушинга**

| Обследо-<br>ванные                                                                          | Кининоге-<br>нез          | Общий калликреин (моль/с.л) |                    |                    | ПАКЛ (%)        |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                             |                           | до лече-<br>ния             | после лечения      |                    | до лече-<br>ния | после лечения   |                 |
|                                                                                             |                           |                             | через 1<br>неделю  | через 1<br>месяц   |                 | через 1<br>нед. | через<br>1 мес. |
| Больные с<br>гормональ-<br>но-актив-<br>ными опу-<br>холями<br>надпочеч-<br>ников<br>(n=29) | Усилен<br>(n=3)           | 29310,2±<br>1100,8          | 33853,5<br>±1700,6 | 35833,5<br>± 600,4 | 21              | 18              | 15              |
|                                                                                             | Ослаб-<br>лен<br>(n=26)   | 13500,1±<br>780,9           | 19200,1<br>±830,4  | 21000,2<br>±1400,5 | 41              | 27              | 22              |
| Больные с<br>БИК (n=49)                                                                     | Усилен<br>(n=9)           | 32413,18<br>±00,8           | 34834,2<br>±1600,6 | 354333<br>±1900,4  | 14              | 14              | 15              |
|                                                                                             | Ослаб-<br>лен<br>(n=40)   | 11581,3±<br>640,2           | 19000,4<br>±860,8  | 23000,2<br>±990,8  | 36              | 34              | 16              |
| Практиче-<br>ски здоро-<br>вые (n=20)                                                       | Не изме-<br>нен<br>(n=20) | 24000,12<br>±1200,03        | -                  | -                  | 15-18           | -               | -               |

Из табл. 4 видно, что у больных гормонально-активными опухолями и БИК, протекавшими до операции на фоне повышенной активности калликреина плазмы, через 1 неделю и 1 месяц после операции сохранялся и даже несколько усиливался (на 10-24%) кининогенез. Повышенное кининообразование поддерживалось возросшим уровнем калликреина, связанного с ингибиторами. Содержание прекалликреина практически не изменялось, т.е. у этих больных ККСК сохранялась в компенсированном состоянии, что способствовало более благоприятному течению болезни. Гомеостатическая роль калликреина тканевого происхождения особенно наглядно прослеживается при постепенной нормализации ослабленного кининогенеза в ходе комбинированного лечения. Об этом свидетельствует неуклонно повышающийся уровень калликреина, связанного с ингибиторами. Через одну неделю содержание этой формы калликреина крови увеличивалось в среднем на 175%, а через 1 месяц на 233% от исходных цифр. Благодаря усиленному синтезу тканевого калликреина активность общего кининообразующего фермента через 1 неделю после операции повышалась на 42% у больных гормонально-активными опухолями, на 64% у больных БИК. Через 1 месяц ослабленный кининогенез усиливался на 56% у больных гормонально-активными опухолями и на 100% у больных БИК. Наиболее интенсивное увеличение содержания фракции тканевого калликреина, связанного с ин-

гибиторами, после оперативного лечения отмечалось у больных кортикостеромой: на 250% и 400% через 1 неделю и 1 месяц соответственно. При феохромоцитоме и гиперальдостероме уровень этой формы калликрейна повышался на 100% и 66% соответственно через 1 неделю после операции. Содержание прекалликрейна также увеличивалось до половинной нормы у больных кортикостеромой и гиперальдостеронизмом. При феохромоцитоме усиления синтеза прекалликрейна не отмечалось.

На нормализацию функционального состояния ККСК указывают величины ПАКЛ, которые, оставаясь практически неизменными в динамике фазы усиленного кининогенеза, постепенно нормализовались при ослабленном кининообразовании. Нормализация ПАКЛ у больных БИК происходила более быстро в соответствии с более полным восстановлением сниженной активности калликрейна плазмы. У больных гормонально-активными опухолями восстановление измененных показателей активности общего калликрейна и ПАКЛ шло параллельно друг другу и осуществлялось более медленно (см. табл.4). В случаях неблагоприятного течения изучаемых заболеваний или неэффективном лечении сохранялся ослабленный кининогенез, которому соответствовали повышенные показатели ПАКЛ.

Полученные нами данные свидетельствуют, что ослабление активности ККСК составляет важное звено патогенеза опухолевых заболеваний желез внутренней секреции, так как кроме пептидов локального биосинтеза, участвующих в процессах деления клеток, в генезе прогрессивного размножения клеток участвуют пептиды общего круга циркуляции. Ослабление кининогенеза и последующая гипокинемия могут создать условия для нарушения нормального митотического деления клеток и нерегулируемого роста.

Наши исследования активности калликрейна плазмы у больных БИК, проведенные ранее с применением кининогеназного метода [6], указывают на совпадение характера и степени изменений кининогенеза, установленного колориметрическим методом. Данные параллельных исследований позволяют высказать предположение, что в патогенезе инсулинзависимого диабета, сопровождающего БИК, в отличие от стероидного диабета, имеет место первичное усиление синтеза активного калликрейна клетками поджелудочной железы.

При развитии гормонально-активных опухолей надпочечников в них уменьшается синтез ВМК, что по механизму обратной отрицательной связи угнетает образование прекалликрейна в печени и активной формы тканевого калликрейна в передней доле гипофиза (и других железах). Удаление опухоли оперативным путем приводит к компенсаторному синтезу железистых калликреинов, способствующих нормализации системного кининогенеза. Поскольку нормализация генерализованного кининообразования происходит медленно, в послеоперационном периоде наряду с общепринятым терапевтическим комплексом целесообразно назначение кининогенезстимулирующих лекарственных средств (микродоз гепарина, депо-падутина, димефосфона, андекалина, пирогенала и др.).

Таким образом, с помощью расширенных биохимических параметров (определение трех разных форм калликреина плазмы и ПАКЛ колориметрическим методом) возможно выяснение и углубление отдельных звеньев патогенеза доброкачественных опухолевых процессов в органах эндокринной системы, назначение адекватной патогенетической терапии и контроль за лечением.

Показатели кининогенеза необходимы для оценки тяжести, прогноза течения болезни, отдаленных результатов и обоснования новых подходов и методов лечения. За счет внесения корректив в лечебную тактику возможно внедрение в практику здравоохранения принципа "управляемой" индивидуальной терапии. Углубленные исследования гомеостаза, проведенные с применением показателей кининогенеза, необходимы для оценки соотношения между локальными проявлениями опухолей эндокринных желез и общей характеристикой этой патологии.

Эти дополнительные параметры обследования больного облегчат клиницисту принятие решений о мерах коррекции нарушенного гомеостаза и предотвращения формирования порочного круга, поскольку активация или ослабление активности ККСК определяет характер адаптации не только в физиологических, но и в патологических состояниях. Данная система является одной из универсальных систем организма, чрезвычайно быстро реагирующей на различные раздражители.

Дальнейшее развитие новых методов оценки кининового гомеостаза явится важным условием совершенствования лечебного процесса и углубленного понимания фундаментальных основ патологии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гомазков О.А. // Физиологически активные пептиды. Справочное руководство. — М., 1995.
2. Салтыкова Л.Б., Новик А.А. Диагностика и лечение злокачественных лимфом. — СПб., 1997. — С.70-80.
3. Степанов В.М. Молекулярная биология. Структура и функция белков. — М., 1996.
4. Суrowикина и др. // Бюлл. exper. биол. мед. — 1983. — №5. — С.115-118.
5. Суrowикина М.С. // Врач. — 1995. — №3. — С.7-11.
6. Суrowикина М.С., Давыдова И.В., Калинин А.П., Стамм М.В. // Актуальные проблемы эндокринологии / 3-й Всероссийский съезд эндокринологов. Тез. докл. — М., 1996. — С.204.
7. Суrowикина М.С., Стамм М.В., Суrowикин В.В. // Бюлл. exper. биол. мед. — 1997. — №1. — С.111-114.
8. Суrowикина М.С., Стамм М.В., Суrowикин В.В. // Клин. лаб. диагностика. — 1997. — №6. — С.46.
9. Chao J., Chao L., Swain C. Et al. // Endocrinology. — 1987. — V.120. — P.475-478.
10. Clements J.A. et al. // Endocrinology. — 1986. — V.119. — P.268-272.
11. Clements J.A. // Endocr. Rev. — 1989. — V.10. — P.393-419.
12. Leake A. et al. // Drugs Aging. — 1993. — V.3. — P.408-427.
13. Okano K. et al. // Endocrinology. — 1995. — V.136. — P.182-185.
14. Raff M.C. // Nature. — 1992. — V.356. — P.397-400.
15. Rubin L., Levi R. // Circ. Res. — V.76. — P.434-437.
16. Scicli A. // Hypertension. — 1994. — V.23. — P.419-423.
17. Tsukagoshi H. et al. // J. App. Physiol. — 1995. — V.78. — P.921-925.