



УДК: 616.12-008.46-036.1

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ПУТЕЙ СИНТЕЗА АНГИОТЕНЗИНА II И КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЙ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.А. ЛАЗАРЕВА¹
Н.В. ШУМОВА¹
О.А. ЕФРЕМОВА²
М.И. КОЖИН¹
О.И. ШУШЛЯПИН¹
А.Ю. ТИТОВА¹

¹Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина

²Белгородский государственный
исследовательский национальный
университет

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

Обнаружена особая пара- и аутокринная функция, реализуемая при ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН), катализируемая, в отличие от АПФ, несколькими альтернативными путями образования ангиотензина II, что неблагоприятно сказывается на течении основного заболевания и его осложнений. Исследование расширило наши представления о патогенезе ИБС и СН, позволило предположить новые способы их фармакологической коррекции. Отмечалось снижение общей протеолитической активности, на фоне которой установлено повышение активности ингибитора протеиназ. Повышение активности тинина определяется, в основном, как наличием сопутствующей гипертонической болезни, так и сердечной недостаточности, что указывает на повышение синтеза АП альтернативным путем. Изменения альфа-2-макроглобулина отражает реципрокную тенденцию по отношению к активности тинина. При тяжелой степени застойной сердечной недостаточности со срывом интракардиальных компенсаторных механизмов активность химазы у всех больных равна нулю и в динамике лечения она не изменяется. Это явление может быть связано с активацией природных ингибиторов химазы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, альтернативные пути синтеза ангиотензина II, комплексная оценка протеолиза.

К ведущим патофизиологическим компонентам ремоделирования миокарда левого желудочка при сердечной недостаточности (СН) относят гибель части кардиомиоцитов, реализующуюся как некроз и апоптоз, а также ремоделирование миокардиоцитов; их «скольжение» друг относительно друга; фиброз миокарда [1, 2].

В развитии некроза миокардиоцитов важная роль отводится таким нейрогуморальным механизмам, как чрезмерная бета-адренергическая стимуляция, а также избыточная продукция ангиотензина II (А II) [3]. Следствием некроза миокардиоцитов являются индуцируемые гуморальными факторами изменения функции фибробластов с гиперпродукцией коллагеновых волокон и развитием фиброза [4].

В дополнение к его хорошо известному вазоконстрикторному и почечному действию, А II также способствует ремоделированию сердечно-сосудистых тканей. Сердечное ремоделирование включает клеточную пролиферацию, гипертрофию, клеточную миграцию и образование внеклеточного матрикса, и все может быть усилено ангиотензином II. Последние исследования на животных показали, что А II повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сосудистой ткани, указывают на то, что А II-СЭФР путь может играть важную роль в сосудистой пролиферации [5].

Одним из важных вопросов, рассматривающих роль ангиотензина II (А II) в патофизиологии сердечной недостаточности (СН), является следующий: вносят ли вклад в локальное образование АП в сердце другие ферменты в дополнение к ангиотензин-превращающему ферменту? Как предполагают, А II-образующий фермент в сердечной мышце человека – α -химаза, химотрипсин – подобная сериновая протеаза, которая синтезируется и депонируется в тучных клетках и не подвергается воздействию ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), может играть потенциальную роль в развитии сердечной недостаточности. По утверждению некоторых авторов, химаза является большим ангиотензин II-превращающим ферментом в человеческом сердце, образуя 80% сердечного АП [6, 7].

Таким образом, при повышении активности химазы в человеческом сердце можно ожидать повышение уровня А II в сердце, которое вызывает ремоделирование сердечной мышцы.



Химаза участвует в различных биологических процессах. Исследования показали, что химаза, помимо того что она превращает ангиотензин I в ангиотензин II, может также генерировать интерлейкин-1 бета (IL-1 β) из предшественника, продуцировать активную форму stem cell factor (SCF), активировать матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-3), превращать проколлаген I типа в коллаген и освобождать тромбоцит генерирующий фактор роста- β (TGF- β) из внеклеточного матрикса. Кроме того, было показано, что химаза превращает эндотелин в активную его форму [8, 9].

Роль химазы в патогенезе сердечно-сосудистой патологии не ограничивается способностью продуцировать А II. Химаза так же, как известно, активирует TGF- β , IL-1 β , SCF и MMPs, а также регулирует биосинтез коллагена. TGF- β вовлекает различные аспекты воспалительного процесса, включая хемотаксис воспалительных клеток и образование фиброза. Человеческая химаза может освобождать TGF- β из внеклеточного матрикса или из культуры эпителиальных и эндотелиальных клеток, что подтверждает тот факт, что химаза может способствовать сердечному фиброзу указанным путем [10].

Участие химазы человека в расщеплении проколлагена I типа до фибрилл – коллагена указывает на ее способность усиливать сердечный фиброз прямой регуляцией биосинтеза коллагена.

Химаза известна также, как активатор интерстициальной коллагеназы (MMP-1), которая вызывает деградацию внеклеточного матрикса. Кроме того, человеческая химаза может генерировать интерлейкин-1 β (IL-1 β), провоспалительный цитокин, что подтверждает роль химазы в модуляции воспалительной реакции. Более того, человеческая химаза может продуцировать растворимую активную форму SCF, которая, как известно, стимулирует хемоаттрактантные свойства и пролиферацию и дифференциацию тучных клеток, повышая, таким образом, эффекты этих клеток.

Недавние исследования с использованием специфических ингибиторов химазы также продемонстрировали ключевую роль химазы в патогенезе сердечной недостаточности. У собак с индуцированной тахикардией сердечной недостаточностью, постоянное лечение химазным ингибитором SUNC 8257 вызывало значительное снижение плотности тучных клеток и уровня АII в миокарде, уменьшение сердечного фиброза и улучшение диастолической функции левого желудочка [11].

На модели острого инфаркта миокарда у хомяков некоторые химазные ингибиторы, такие, как TEI-E48, ВСЕАВ, TY51184 и NK3201, значительно уменьшали гипертрофию левого желудочка, при этом происходило улучшение конечно – диастолического давления в левом желудочке и сократительной функции, урежение случаев желудочковых аритмий и повышение выживания животных [12].

Вместе взятые, эти данные подтверждают, что повреждение и гемодинамический стресс могут вызывать инфильтрацию или пролиферацию тучных клеток в миокарде и что химаза, освобождаясь из тучных клеток, может способствовать развитию фиброза и гипертрофии, внося вклад в патогенез сердечной недостаточности и неблагоприятное течение основного заболевания и его осложнений.

Предпосылкой для изучения химазы послужили следующие факты: роль химазы определяется ролью образуемого ею ангиотензина II (АII), т.е. не АПФ-зависимом образовании АII у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью (СН); химаза, как один из факторов повреждения эндотелия вместе с хорошо известным свойством А II, как регулятора системного АД, известна также как фермент, влияющий на структуру и функцию сосудов, что косвенно свидетельствует о повышении образования АII альтернативными путями.

В течение прошлого столетия ренин-ангиотензиновая система хорошо изучена и признана, как один из главных механизмов регуляции артериального давления. Однако в последние годы была обнаружена её особая пара – и аутокринная функция, катализируемая, в отличие от АПФ, несколькими альтернативными путями образования ангиотензина II. Помимо ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) существуют ангиотензин II – образующие протеазы, такие как химаза, калликреин и катепсин G, но, среди которых, химаза представляет особый интерес из-за специфичности действия на сердечно – сосудистую систему в целом. Так, найдена высокая химазная активность в зоне атером и постинфарктной рубцовой ткани, установлена существенная положительная корреляция между содержанием холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и активностью химазы; в эксперименте на животных применение ингибитора химазы SUN C 8257 в значительной степени предотвращало отложение холестерина в артериальной стенке. Химаза секретируется тучными клетками наряду с цитокинами и другими медиаторами воспаления, играющими роль в ранних стадиях атеросклероза.



Учитывая вышеприведенные предпосылки, нами была поставлена цель изучить активность химазы и ее природного ингибитора, а также других показателей протеолитической активности у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью.

Материал и методы исследования. Обследовано 47 больных ишемической болезнью сердца III-IV функциональных классов. Диагноз ИБС устанавливали, согласно критериям ВОЗ. Возраст больных составил от 43 до 83 лет, средний возраст ($59,2 \pm 13,4$) лет. Длительность заболевания ИБС от 3 до 25 лет. Средняя длительность составила ($14,6 \pm 3,2$) года. У 22 больных в анамнезе был отмечен перенесенный инфаркт миокарда, у 4-х из них с образованием хронической аневризмы сердца. Половина больных страдала гипертонической болезнью II-III ст.

В сыворотке крови определяли следующие показатели протеолитической системы: общую протеолитическую активность сыворотки крови, альфа-1-ингибитор протеиназ, активность химазы и других ферментов АПФ-независимых путей образования А II, таких как тонин. Активность химазы, тонина исследовали с использованием ферментативных методов (Патенты Украины №№ 3231А, 37647А) [2].

Результаты. Установлено, что общая активность трипсиноподобных протеиназ (таких, как: трипсин, плазмин, тонин) была несколько снижена и составила $0,0042 \pm 0,001$ г/л.ч (против $0,015 \pm 0,004$ г/л.ч в норме), по активности нетрипсиноподобных протеиназ (таких, как: химаза, химотрипсин, калликреин III, тромбин) до $0,015 \pm 0,002$ г/л.ч (против $0,14 \pm 0,002$ г/л.ч в норме). С этим явлением коррелировала двукратно повышенная активность химазы, которая составила $2,64 \pm 0,31\%$ (против $1,13 \pm 0,52\%$ в норме) при тяжелой стенокардии III функционального класса. Активность химазы изменяется неоднозначно: чаще ее изменения носят реципрокный характер. При низкой активности ингибитора активность химазы колеблется в области нормальных значений. При исходно высокой активности ингибитора, активность химазы низкая и в 30% наблюдений она имеет нулевое значение. У некоторых больных, в частности с нестабильной стенокардией, активность химазы достигает 8-кратного увеличения. При этом тяжелое течение болезни с наличием сопутствующего сахарного диабета сопровождалось в ряде случаев 5-кратного повышения активности химазы. У некоторых больных со значительным ремоделированием сердца, наличием хронической аневризмы сердца активность химазы снижалась до нулевых значений.

Что касается выраженности коронарной недостаточности на фоне длительного течения болезни у больных пожилого и старческого возраста, соответствующей IV функциональному классу стабильной стенокардии, активность фермента, как правило, равнялась нулю. Последнее обстоятельство косвенно свидетельствует о дефиците потребления фермента вследствие значительного его расходования, вызванным длительным течением основного патологического процесса – атеросклероза.

Наряду с этим повышена активность α -1-ингибитора протеаз до $7,931 \pm 0,013$ г/л ч (в контроле: $7,473 \pm 0,055$ г/л ч), тонина – до $0,0009 \pm 0,0001$ Е (в контроле: $0,0005 \pm 0,0001$ Е).

У больных с наличием сопутствующей гипертонической болезни сохраняется также закономерность в отношении общей протеолитической активности, активности нетрипсиноподобных протеиназ и α -1-ингибитора протеаз (α -1ИП). Однако, в этой группе повышение активности тонина более выражено и составляет $0,000966 \pm 0,0002$ Е ($p=0,05$). У больных без сопутствующей гипертонической болезни активность тонина не отличается от нормы и составляет $0,0006 \pm 0,0002$ Е. У больных со стабильной стенокардией III функционального класса отмечается та же динамика показателей, но активность тонина более выражена и составляет $0,0012 \pm 0,0002$ Е.

У больных с постинфарктным кардиосклерозом на фоне сохраняющейся закономерности в отношении протеиназ и ингибитора протеиназ активность тонина не отличается от нормы, активность β -2-макроглобулина (β -2-МГ) снижена до $1,036 \pm 0,0001$ мг/л. ч.

Анализ показателей протеолиза в зависимости от наличия сердечной недостаточности выявил также на фоне снижения общей протеолитической активности и повышения активности ингибитора протеиназ тенденцию к повышению активности тонина при II А стадии до $0,0089 \pm 0,0002$ Е и достоверное повышение при IIБ стадии до $0,001 \pm 0,0003$ Е. Изменения β -2-МГ носят реципрокный характер: при IIА стадии его активность снижена до $1,03 \pm 0,16$ мг/л ч, а при IIБ стадии носит характер тенденции к снижению.

Обсуждение результатов. Снижению активности химазы в плазме крови сопутствует тенденция к повышению активности ее ингибитора. По-видимому, имеют место и другие механизмы снижения ее концентрации в плазме крови. Наиболее вероятной является версия выхода химазы в интерстиций миокарда.

Параллельно снижению активности химазы идет процесс резкого повышения активности тонина (другого ангиотензин-образующего фермента).



Активность протеиназ незначительно повышена при ХСН IIА ст. и снижается при ХСН IIБ ст. до $0,007$ г/л.ч (против $0,014$ в норме). При ХСН III ст. она практически не отличается от нормы в исходных значениях и повышается до $0,024$ г/л.ч в динамике лечения. Что касается активности β -2-макроглобулина (β -2-МГ), то его активность значительно подавлена при СН IIА ст.: $0,11 \pm 0,02$ г/л.ч в начале лечения и $0,093 \pm 0,05$ г/л.ч в конце лечения (против $1,58 \pm 0,29$ г/л.ч в норме).

Уменьшение активности протеиназ, нетрипсиноподобных протеиназ (НТПП) в совокупности с аналогичными изменениями уровня β -2-МГ обусловлено, скорее всего, выведением протеиназ из организма в комплексе с β -2-МГ, который является общей стресс-реакцией в ответ на влияние факторов повышения уровня окислительных процессов [13].

Следует отметить, что снижение активности протеиназ отмечено на фоне возрастания уровня α -1-ингибитора протеаз (α -1-ИП) у всех обследованных больных (сравнительно с контролем), что указывает на уменьшение реакций ограниченного протеолиза, снижение образования активных форм ферментов и гормонов. Указанный эффект является возрастной характеристикой, признаком старения организма и обусловлен возможным отличием групп больных ($46,0$ - $71,4$ г/л.ч.) от контрольной группы по возрасту ($34,8 \pm 1,9$ лет).

Снижение активности НТПП может быть обусловлено расходом химазы на А II-образование, которое подтверждается увеличением активности НТПП на фоне прогрессирования гипертонической болезни. Следует заметить, что указанная активация НТПП коррелирует с возрастанием β -2-МГ, что может быть обусловлено проявлением ингибиторного, защитного эффекта β -2-МГ, который является более существенным ингибитором химазы, по сравнению с α -1-ИП [14].

Возрастание активности танина во всех группах больных на фоне снижения уровня НТПП (химазы) может свидетельствовать об активации образования вазоконстрикторного пептида ангиотензина II при условиях истощения химазы с привлечением в качестве субстрата не только ангиотензина I, но и ангиотензиногена. Более существенный характер возрастания активности танина на фоне гипертонической болезни II ст. подтверждает вышесказанное предположение [15].

Наличие стабильной стенокардии III функционального класса у больных ИБС характеризуется повышением активности НТПП, которое может быть обусловлено участием химазы наравне с танином в формировании патогенеза ИБС.

Таким образом, проведенное исследование по характеру участия протеиназ и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствует об универсальности механизмов системы «протеиназа – ингибитор протеиназ» в формировании патогенеза атеросклероза, гипертонической и ишемической болезни, осложненных сердечной недостаточностью. Следовательно, имеет место по мере нарастания степени сердечной недостаточности и срыва компенсаторных механизмов адаптации, снижение активности химазы в плазме крови до нулевых значений, что может быть обусловлено расходом фермента на процессы интерстициального фиброза. Этому сопутствует умеренное повышение активности ее ингибитора и значительное повышение активности танина, берущего на себя процессы ангиотензин II-образования [16].

Следует отметить, что снижение активности протеиназ отмечено на фоне возрастания уровня α -1-ИП у всех обследованных больных (сравнительно с контролем), что указывает на уменьшение реакций ограниченного протеолиза, снижение образования активных форм ферментов и гормонов. Указанный эффект является возрастной характеристикой, признаком старения организма и обусловлен возможным отличием групп больных ($46,0$ - $71,4$ г/л.ч.) от контрольной группы по возрасту ($34,8 \pm 1,9$ лет).

Снижение активности НТПП может быть обусловлено расходом химазы на А II образование, которое подтверждается увеличением активности НТПП на фоне прогрессирования гипертонической болезни. Следует заметить, что указанная активация НТПП коррелирует с возрастанием β -2-МГ, что может быть обусловлено проявлением ингибиторного, защитного эффекта β -2-МГ, который является более существенным ингибитором химазы, по сравнению с α -1-ИП.

Уменьшение активности протеиназ, НТПП в совокупности с аналогичными изменениями уровня β -2-МГ обусловлено, скорее всего, выведением протеиназ из организма в комплексе с β -2-МГ, который является результатом общей стресс-реакции в ответ на влияние факторов повышения уровня окислительных процессов.

Химаза участвует в патогенезе различных сердечно-сосудистых патологий, таких как гипертрофия сердечной мышцы и ее фиброз, сердечная недостаточность, атеросклероз и рестеноз. Сюда можно отнести и экспериментальные модели на животных, моделирующих сердеч-



ную патологию. В частности, модель перегрузки сердца объемом у собак, модель перегрузки давлением у хомяков и модель кардиомиопатии у хомяков, при которых имела место положительная корреляция между плотностью тучных клеток, химазной активностью и наличием сердечной гипертрофии и фиброза.

В соответствии с потенциальной ролью химазы в тканевом ремоделировании, химазный ингибитор уменьшал сердечный фиброз у хомяков с кардиомиопатией. Аналогично его эффектам, другие химазные ингибиторы (NK3201) в значительной степени уменьшали вызванную эластазой аневризму брюшной аорты у хомяков и предупреждали интимальную гиперплазию, вызванную балонным катетером в сонных артериях собак. Взятые вместе, эти факты поддерживают роль химазы в рестенозе, атеросклерозе, инфаркте миокарда и аневризме брюшной аорты. Дальнейшие исследования сильных, специфических пероральных активных химазных ингибиторов в клинике должны обосновать создание новой стратегии для предупреждения и лечения этих сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Выводы:

Таким образом, как в общей группе обследованных больных, так и в подгруппах, наблюдали следующую динамику показателей:

1. Отмечалось снижение общей протеолитической активности, на фоне которой установлено повышение активности ингибитора протеиназы.

2. Повышение активности тонина определяется, в основном, как наличием сопутствующей гипертонической болезни, так и сердечной недостаточностью, что указывает на повышение синтеза АП альтернативным путем.

3. Изменения β -2-макроглобулина отражает реципрокную тенденцию по отношению к активности тонина.

4. Активность химазы повышена при СН IIА ст. и составляет $7,0 \pm 0,03$ г/л.ч (в норме $1,13 \pm 0,52$ г/л.ч). В динамике лечения ее активность снижается до нормы.

5. При СН IIБ активность химазы в большинстве случаев приближается к нулю и лишь в единичных случаях (у 2 больных) ее активность составила $10,71$ г/л.ч до лечения и $9,23$ г/л.ч после лечения.

6. При тяжелой степени застойной сердечной недостаточности со срывом интракардиальных компенсаторных механизмов, активность химазы у всех больных также приближается к нулю и в динамике лечения она не изменяется. Это явление может быть связано с активацией природных ингибиторов химазы.

7. Активность α -1-ингибитора протеаз повышается при СН IIА ст. в динамике лечения от $7,65$ г/л.ч до $7,86$ г/л.ч.

8. При СН IIБ ст. наблюдается более выраженное повышение α -1-ингибитора протеаз в динамике лечения до $9,44$ г/л.ч.

9. При СН III ст. активность α -1-ингибитора протеаз в динамике лечения практически не изменяется ($7,9$ г/л.ч).

10. Обнаружена особая пара – и аутокринная функция, реализуемая при ИБС и СН, катализируемая, в отличие от АПФ, несколькими альтернативными путями образования ангиотензина II, что неблагоприятно сказывается на течение основного заболевания и его осложнений, расширив наши представления об их патогенезе, требующих разработки новых способов их фармакологической коррекции.

Литература

1. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы /Л. Т. Малая, Ю.Г. Горб/ – Харьков: из-во «Горсинг» – 2002 – 768 с.

2. Самохина Л.М., Стародуб Н.Ф. Активность протеаз и альфа-1-ингибитора протеаз при холодном стрессе у крыс // Украинский биохимический журнал /Л.М.Самохина, Н.Ф. Стародуб/ – 1993 – том 65, № 5 – С. 41-46.

3. Okamura A., Rakugi H., Ohishi M. et al. Upregulation of renin-angiotensin system during differentiation of monocytes to macrophages // J. Hypertens Res. /A.Okamura, H.Rakugi, M.Ohishi [et al.] / – 1999 – 17 (4) – P. 573-545.

4. Kovanen P.T. Chymase-containing mast cells in human arterial intima: implications for atherosclerotic disease // Heart Vessels /P.T. Kovanen/ – 1997 – 99 (22) – P. 122-127.

5. Miyazaki M., Takai S. Local angiotensin II-generating system in vascular tissues: the roles of chymase // J. Hypertens Res. /M.Miyazaki / – 2001 – 24 (3) – P. 189-193.

6. Arakawa K., Urata H. Hypothesis regarding the pathophysiological role alternative pathways of angiotensin II formation in atherosclerosis // Hypertension /K.Arakawa, H.Urata/ – 2000 – 36 (4) – P. 638-641.



7. Ohishi M., Ueda M., Rakugi H. et al. Relative localization of angiotensin-converting enzyme, chymase and angiotensin II in human coronary atherosclerotic lesions // *J. Hypertens Res.* /M.Ohishi, M.Ueda, H.Rakugi [et al.] /- 1999- 17 (4) – P. 547-553.
8. Takai S., Miyazaki M. Role of angiotensin II-forming enzymes, angiotensin-converting enzyme and chymase // *Nippon Rinsho*/S.Takai, M.Miyazaki/ – 1999- 57 (5) – P 1078-1083.
9. Lee M., Calabresi L., Chiesa G. et al. Mast cell chymase degrades apoE and apoA-I-knockout mouse plasma and reduces its ability to promote cellular cholesterol efflux // *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* /M.Lee, L.Calabresi, G.Chiesa [et al.] /- 2002 – 22 (9) – P 1475- 1481.
10. Uehara Y, Urata H, Ideishi M, Arakawa K, Saku K. Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta /Y.Uehara, H.Urata, M.Ideishi, K.Arakawa, K.Saku/ *Cardiovascular Res.* // -2002 – 55 (4) – P.870-876.
11. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen P.T. Mast cell accompany microvessels in human coronary atherosclerosis: implications for intimal neovascularization and hemorrhage // *Atherosclerosis* /M.Kaartinen, A. Penttila, P.T.Kovanen /- 1996 – 123 (1-2) – P. 123 – 131.
12. Kovanen P.T., Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction // *Circulation* /P.T.Kovanen, M.Kaartinen, T.Paavonen/ – 1995 – 92 (5) – P.1083-1085.
13. Johnson JL, Jackson C.L., Angelini G.D., George SJ. Activation of matrix-degrading metalloproteinases by mast cell proteases in atherosclerotic plaques // *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* /J.L.Johnson, C.L.Jackson, G.D.Angelini, S.J. George/ – 1998 – 18 (11) – P. 1707-1715.
14. Yoshizumi M., Kim S., Kagami S., Hamaguchi A. et al. Effect of endothelin-1 on extracellular signal-regulated kinase and proliferation of human coronary artery smooth muscle cells // *Brit. J. Pharmacol.* /M.Yoshizumi, S.Kim, S.Kagami S., Hamaguchi A. [et al.] /- 1998 – 125 (5) – P. 1019-1027.
15. Yoshizumi M., Inui D., Okishima N. et al. Endothelin -1, a novel vasoactive peptide, increases [Ca²⁺] in human coronary artery smooth muscle cells // *Eur. J. Pharmacol* / M.Yoshizumi, D.Inui, N.Okishima [et al.] /- 1998 – 348 (2-3) – P. 305-309.
16. Leskinen M., Wang Y., Eszczynski D. et al. Mast cell chymase induces apoptosis of vascular smooth muscle cell // *Arterioscler. Thromb. Vascul. Biol.* /M.Leskinen, Y.Wang, D.Eszczynski [et al.] /- 2001 – 21 (4) – P. 516-522.
17. Arabidze G.G, Belova L.A, Chikhladze N.M, et al. Activity of chymotrypsin-like proteinases in pts with ischemic heart disease, arterial hypertension and nonspecific aortic arteritis // *Ter. Arkh.* /G.G.Arabidze, L.A.Belova, N.M.Chikhladze, [et al.] /- 2000 – 72 (11) – P. 36-39.

STATE OF SOME LINKS OF ALTERNATIVE WAYS OF SYNTHESIS OF ANGIOTENSIN II AND COMPLEX ESTIMATION OF THE STATES OF SYSTEM OF PROTEOLYSIS AT PATIENTS OF ISHEMIC HEART DISEASES, BY COMPLICATED CARDIAC INSUFFICIENCY

S.A. LASAREVA¹
N.V. SHUMOVA¹
O.A. EFREMOVA²
M.I. KOZHIN¹
O.I. SHUSHLYAPIN¹
A.Yu. TITOVA¹

¹*Kharkiv National Medical University*

²*Belgorod National Reserch University*

e-mail:
oleg_shu@rambler.ru

Found out the special pair – and autocrine function, realized at ischemic heart and cardiac insufficiency trouble, catalized in a difference from a angiotensin-konverting enzyme, by a few alternative ways of formation of angiotensin II, that unfavorably tells on the flow of basic disease and his complications, extending our pictures of their pathogeny, requiring development of new methods of their pharmacological correction. The decline of general proteolytical activity which the increase of activity of inhibitor of proteinases is set on a background was marked. Increase of activity tonin is determined, mainly, by both the presence of concomitant hypertensive illness and to cardiac insufficiency, that specifies on the increase of synthesis of Aii alternative a way. Changes alpha-2-makroglobuline reflects a reziproknness tendency in relation to activity tonin. At the heavy degree of stagnant cardiac insufficiency with blowing off intracardial of scray mechanisms activity of chymase for all of patients is equal to the zero, and it does not change in the dynamics of treatment. This phenomenon can be related to activating of natural inhibitors of chymase.

Keywords: ischemic heart disease, cardiac insufficiency, alternative ways of synthesis of angiotensin II, complex estimation of proteolysis.